

Expertise collective

## Pesticides

### Effets sur la santé

Les pesticides regroupent plus d'un millier de substances actives ayant comme caractéristique principale de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (animaux, végétaux, champignons) et sont utilisés principalement en milieu agricole.

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air et l'alimentation.

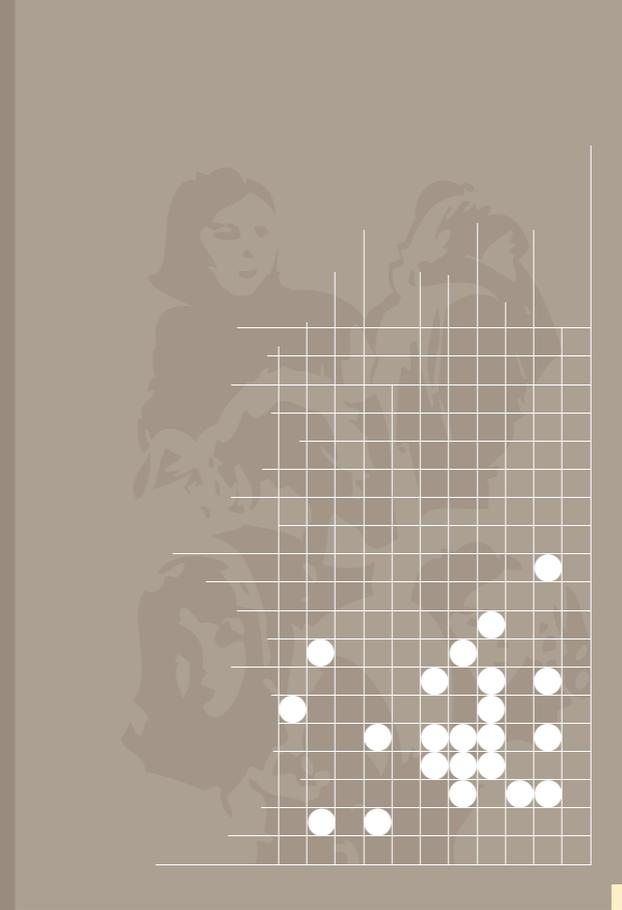
La Direction Générale de la Santé a sollicité l'Inserm pour effectuer un bilan de la littérature scientifique permettant de connaître les risques sanitaires associés à l'exposition aux pesticides, en particulier concernant les pathologies cancéreuses, les maladies neurologiques, la fertilité ainsi que les effets sur le développement du fœtus et de l'enfant.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm s'est appuyé sur un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué d'épidémiologistes spécialistes de la santé environnementale ou de la santé au travail et de biologistes spécialistes de la toxicologie cellulaire et moléculaire.

Le groupe d'experts a structuré son analyse en trois parties : l'expologie, l'épidémiologie et la toxicologie.

Inserm

Pesticides Effets sur la santé



## Pesticides

### Effets sur la santé

Expertise collective

Prix : 70 €

ISBN 978-2-85598-905-1

ISSN 1264-1782

 **Inserm**

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)



9 782855 989051

Expertise collective

Instituts  
thématiques 

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# **Pesticides**

Effets sur la santé

© Les éditions Inserm, 2013 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
- Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
- Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
- Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
- Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
- Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
- Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007
- Croissance et puberté. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 2007
- Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008
- Autopsie psychologique. Mise en œuvre et démarches associées. 2008
- Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. 2008
- Jeux de hasard et d'argent. Contextes et addictions. 2008
- Cancer et environnement. 2008
- Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. 2008
- Santé de l'enfant. Propositions pour un meilleur suivi. 2009
- Transplantation d'organes. Quelles voies de recherche ? 2009
- Santé des enfants et des adolescents. Propositions pour la préserver. 2009
- Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. 2010
- Téléphone et sécurité routière. 2011
- Stress au travail et santé. Situation chez les indépendants. 2011
- Reproduction et environnement. 2011
- Médicaments psychotropes. Consommations et pharmacodépendances. 2012
- Handicaps rares. Contextes, enjeux et perspectives. 2013



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.

Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

# Pesticides

Effets sur la santé

Expertise collective

Instituts  
thématiques



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Ce document présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (voir annexe 1), pour répondre à la demande de la Direction Générale de la Santé concernant les effets des pesticides sur la santé.

Ce travail s'appuie sur les données issues de la littérature scientifique disponible en date du premier semestre 2012.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm, rattaché à l'Institut thématique multi-organismes Santé Publique d'Aviesan, a assuré la coordination de cette expertise collective.

L'analyse du rapport d'expertise est présentée en trois parties :

- I Expologie
- II Épidémiologie
- III Toxicologie

Pour citer ce document :

INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013

Pour accéder aux expertises collectives en ligne :

<http://ipubli-inserm.inist.fr/handle/10608/1>

<http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>



## **Groupe d'experts et auteurs**

Isabelle BALDI, Equipe Santé Environnement, Centre de recherche Inserm U 897 et Ghislaine BOUVIER, Equipe Santé Environnement, Centre de recherche Inserm U 897, Isped, Université Victor Segalen, Bordeaux

Sylvaine CORDIER, Inserm U 1085, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, Irset, Université de Rennes 1, Rennes

Xavier COUMOUL, Inserm UMR-S 747, pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire Université Paris Descartes, Paris

Alexis ELBAZ, Inserm U 1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Villejuif

Laurence GAMET-PAYRASTRE, Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), UMR 1331 Inra/INP/UPS, Toulouse

Pierre LE BAILLY, Groupe régional étude CANcer, Grecan, EA1772, Centre François Baclesse, Caen

Luc MULTIGNER, Inserm U 1085, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, Irset, Université de Rennes 1, Rennes et Pointe-à-Pitre

Roger RAHMANI, UMR 1331, Toxicologie cellulaire, moléculaire et génomique, Institut Inra de Nice-Sophia Antipolis, Nice

Johan SPINOSI, InVS, Umrestte, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Geneviève Van MAELE-FABRY, SSS/IREC/LTAP (Louvain Center for Toxicology and Applied Pharmacology), Université catholique de Louvain, Bruxelles

## **Personnes auditionnées**

Jérémie BOTTON, Université Paris-Sud 11, Inserm UMR-S 1018

Yves COSSET, Mutualité Sociale Agricole

Pascal GUÉNEL, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm UMRS 1018, Villejuif

Gérard LASFARGUES et collaborateurs, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

## **Remerciements**

Remerciements à Robert BAROUKI (Inserm UMR-S 747, Université Paris-Descartes, Paris) pour ses conseils et relectures critiques

## **Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique**

Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier Bichat, Paris

Responsable : Marie-Christine LECOMTE

Chercheur émérite : Jeanne ETIEMBLE

Coordination de cette expertise : Catherine CHENU

Documentation : Chantal GRELLIER

Information scientifique : Catherine CHENU

Relecture : Marie-Thérèse LABRO

Edition scientifique : Fabienne BONNIN, Anne-Laure PELLIER

Secrétariat : Cécile GOMIS

## **Iconographie**

Jean-Pierre LAIGNEAU, Inserm

# Sommaire

<b>Avant-propos</b> .....	XI
<b>I. Expologie</b> .....	1
1. Notions générales sur les pesticides et sur leurs utilisations en France .....	5
2. Expositions aux pesticides .....	33
3. Méthodes et outils de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques.....	53
<b>II. Épidémiologie</b> .....	83
4. Lymphomes non-hodgkiniens.....	87
5. Leucémies.....	185
6. Myélome multiple.....	251
7. Maladie de Hodgkin .....	285
8. Cancers de la prostate.....	305
9. Cancers du testicule.....	337
10. Mélanomes malins cutanés.....	357
11. Tumeurs cérébrales.....	405
12. Maladie de Parkinson .....	431
13. Sclérose latérale amyotrophique.....	481
14. Maladie d'Alzheimer .....	493
15. Troubles cognitifs .....	503
16. Troubles anxio-dépressifs .....	529
17. Fertilité et fécondabilité .....	551
18. Grossesse et développement de l'enfant.....	583
19. Cancers de l'enfant .....	651
<b>III. Toxicologie</b> .....	657
20. Toxicocinétique et métabolisme .....	661
21. Mécanismes d'action des pesticides en cancérogenèse.....	669
22. Mécanismes d'action des pesticides dans les hémopathies .....	715
23. Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides .....	765

24. Mécanismes d'action des pesticides dans les pathologies métaboliques .....	831
25. Effets des mélanges de pesticides .....	845
<b>Synthèse</b> .....	859
<b>Recommandations</b> .....	945
<b>Communications</b> .....	957
Pesticides et pathologies métaboliques : données épidémiologiques...	959
Cancer du sein et pesticides.....	971
<b>Annexes</b> .....	979
Annexe 1. Expertise collective Inserm : Principes et méthode .....	981
Annexe 2. Substances phytopharmaceutiques autorisées en France en 2012 selon la réglementation de l'Union Européenne	985
Substances phytopharmaceutiques autorisées en France (non autorisées en Europe) .....	987
Annexe 3. Présentation de la cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i> .....	989
Annexe 4. Pesticides classés par le CIRC .....	993
Annexe 5. Bilan des études analysées sur l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie chez l'adulte et l'enfant <sup>1</sup> .....	997

---

1. D'autres pathologies (par exemple certains cancers, maladies respiratoires...) n'ont pas été analysées dans le cadre de cette expertise.

# Avant-propos

Une large utilisation des pesticides depuis plusieurs décennies a conduit à leur dissémination dans tous les milieux de l'environnement et pour certains à une persistance sur le long terme. En effet, de nombreuses données attestent de leur présence dans les fluides biologiques des populations humaines, même après leur interdiction pour les plus persistants. La question des effets sur la santé des pesticides suscite des inquiétudes dans l'opinion publique et constitue une préoccupation inscrite depuis plusieurs années dans l'agenda politique. Plusieurs rapports parlementaires ont récemment alimenté le débat. La question se pose de manière encore plus cruciale chez les exploitants agricoles et tous les professionnels qui sont amenés à manipuler, parfois massivement, de nombreuses substances, tout au long de leur carrière. Même si la disponibilité et l'utilisation des pesticides sont encadrées par des réglementations, la question du risque demeure présente.

Depuis les années 1980, les enquêtes épidémiologiques s'appuyant en particulier sur les observations réalisées dans des cohortes de sujets exposés professionnellement ont évoqué l'implication de pesticides dans plusieurs pathologies, en particulier des pathologies cancéreuses, des maladies neurologiques et des troubles de la reproduction. Par ailleurs, des travaux de recherche ont attiré l'attention sur les effets éventuels d'une exposition même à faible intensité lors de périodes sensibles du développement (*in utero* et pendant l'enfance).

Dans ce contexte, la DGS a sollicité l'Inserm pour effectuer un bilan de la littérature scientifique permettant de fournir des arguments sur les risques sanitaires associés à l'exposition aux pesticides, en particulier dans le secteur agricole et sur les effets d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm s'est appuyé sur un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué d'épidémiologistes spécialistes de l'environnement ou de la santé au travail et de biologistes spécialistes de la toxicologie cellulaire et moléculaire.

Le groupe d'experts a structuré son analyse en trois parties : l'exposition, l'épidémiologie et la toxicologie. La partie I de cette expertise présente les notions générales concernant les pesticides, leurs principales utilisations en France, les sources d'exposition, et les problématiques liées aux mesures de

l'exposition dans les études épidémiologiques. Elle a pour objectif de fournir les clés de compréhension pour la lecture de la partie II consacrée à l'analyse des données épidémiologiques étudiant le lien entre la survenue de certaines pathologies et l'exposition aux pesticides. Ces données épidémiologiques concernent chez l'adulte, huit localisations cancéreuses (lymphomes non hodgkiniens, leucémies, myélomes multiples, maladie de Hodgkin, cancer de la prostate, cancer du testicule, mélanomes malins et tumeurs cérébrales), trois pathologies neuro- dégénératives (maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, et maladie d'Alzheimer), les troubles cognitifs et anxio-dépressifs ainsi que les effets sur la fonction de reproduction. Sont également abordés les impacts d'une exposition aux pesticides sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'enfant et de certains cancers pédiatriques.

Le bilan de la littérature épidémiologique s'est attaché à rechercher les familles chimiques et les substances actives pour lesquelles des risques spécifiques avaient été analysés et qui pourraient être potentiellement impliquées dans ces différentes pathologies.

Enfin, le groupe d'experts a tenté d'apporter un éclairage supplémentaire sur les hypothèses mécanistiques venant à l'appui des associations mises en évidence, sur l'existence de populations plus particulièrement vulnérables et sur les effets des mélanges de pesticides qui pourraient se rapprocher des conditions réelles d'exposition des populations.

I

Expologie



Le mot « pesticide », terme générique dérivé des termes latins « *caedere* » (tuer) et « *pestis* » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950 est utilisé aussi bien dans le langage courant que scientifique. Les pesticides ont comme caractéristique principale de lutter contre des organismes nuisibles (animaux, végétaux, champignons) mais ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, avoir des propriétés défoliantes ou dessicantes, ou encore améliorer le stockage ou le transport des produits de culture. La partie I de cette expertise présente les notions générales concernant les pesticides et leurs principales utilisations en France, et les problématiques liées à l'exposition aux pesticides comme aux mesures de cette exposition dans les études épidémiologiques. Elle a pour objectif de fournir les clés de compréhension pour la lecture de la partie II consacrée à l'analyse des données épidémiologiques étudiant le lien entre la survenue de certaines pathologies et l'exposition aux pesticides.

Le premier chapitre présente les définitions et les classifications des pesticides en fonction des contextes d'utilisation et des réglementations, mais les pesticides tels qu'ils sont considérés dans la présente expertise collective et par la communauté scientifique internationale, s'affranchissent des définitions réglementaires (variables selon les pays et au cours du temps au sein d'un même pays) ainsi que de leur origine, naturelle, ou issue de la transformation de produits ou de la synthèse. Les données concernant l'utilisation des pesticides en France, premier pays agricole de l'Union Européenne sont présentées également dans ce chapitre.

Les différentes populations exposées aux pesticides ainsi que les sources d'exposition et les tâches ou situations exposantes sont citées dans le chapitre 2. L'exposition professionnelle concerne potentiellement les personnes qui travaillent dans le secteur agricole, mais aussi de nombreux autres professionnels tels que les personnes en charge de l'entretien des voiries, voies ferrées, espaces communaux et de loisirs... pour lesquels encore peu de données sont recueillies. Les personnes concernées par des expositions non professionnelles (résidence au voisinage de zones traitées par des pesticides, jardinage, bricolage, usage domestique...) sont également nombreuses. L'estimation qualitative et quantitative des expositions est un élément clé en épidémiologie professionnelle et environnementale afin de déterminer des niveaux de risque.

Les méthodes et outils de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques sont abordés dans le chapitre 3. L'objectif de ces méthodes et outils est de préciser au mieux les groupes de population (exposées *versus* non exposées), les produits, substances, voire les molécules en cause ; d'estimer l'intensité, la durée et la fréquence d'exposition et de reconstituer l'historique d'exposition.



# 1

## Notions générales sur les pesticides et leurs utilisations en France

Ce chapitre vise à préciser les substances désignées par le terme « pesticides » dans cette expertise collective et à rappeler les éléments du cadre réglementaire se rapportant à leur mise sur le marché ainsi que les principaux usages présents ou passés, essentiellement dans le secteur agricole.

### Définitions du terme « pesticide »

Le mot « pesticide » est un terme générique, dérivé des termes latins « *caedere* » (tuer) et « *pestis* » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950. Il fait aujourd'hui partie du vocabulaire courant et est défini par le Petit Robert (2012) comme un produit chimique employé contre les parasites animaux et végétaux des cultures. Ce terme, utilisé aussi bien dans le langage courant que scientifique, connaît en réalité des définitions plus ou moins précises.

Ainsi, le Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides de la *Food and Agriculture Organization* des Nations Unies (FAO, 2002), qui est le document mondial d'orientation concernant la gestion des pesticides<sup>2</sup>, définit le terme « pesticide » comme : « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs (y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales) et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites. Le terme inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance des plantes, comme défoliant,

---

2. Les objectifs du Code sont d'établir des règles volontaires de conduite pour tous les organismes publics et privés s'occupant de, ou intervenant dans, la distribution et l'utilisation des pesticides, en particulier lorsque la législation nationale réglementant les pesticides est inexistante ou insuffisante.

comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport ».

## Pesticides et réglementations

Les produits habituellement regroupés sous le terme « pesticides » sont définis en fonction de leurs usages selon quatre réglementations européennes distinctes : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les médicaments vétérinaires et les médicaments à usage humain. Ces réglementations ont été mises en place afin de se doter d'un cadre juridique harmonisé au sein de l'Union européenne. Une même substance peut être réglementée par plusieurs directives. C'est le cas par exemple de la perméthrine, non approuvée en Europe depuis 2000 sur culture en tant que produit phytopharmaceutique mais autorisé dans les usages insecticides domestiques en tant que biocide, ou encore en tant que produit vétérinaire ou médical dans des lotions anti-poux.

### Produits phytopharmaceutiques

Le règlement européen (CE) n° 1107/2009<sup>3</sup> concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, entré en vigueur le 14 juin 2011, succède à la directive 91/414/CEE, précédent texte de référence en application en France depuis 1993.

Il définit les produits phytopharmaceutiques comme les produits, sous la forme dans laquelle ils sont livrés à l'utilisateur, composés de substances actives, phytoprotecteurs<sup>4</sup> ou synergistes<sup>5</sup>, ou en contenant, et destinés à l'un des usages suivants :

- protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou prévenir l'action de ceux-ci, à l'exception des produits censés être utilisés principalement pour des raisons d'hygiène plutôt que pour la protection des végétaux ou des produits végétaux ;
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, telles les substances, autres que les substances nutritives, exerçant une action sur leur croissance ;

---

3. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

4. Substances ou préparations qui sont ajoutées à un produit phytopharmaceutique pour annihiler ou réduire les effets phytotoxiques du produit phytopharmaceutique sur certaines plantes

5. Substances ou préparations qui, bien que n'ayant pas ou guère d'activité, peuvent renforcer l'activité de la ou des substances actives présentes dans un produit phytopharmaceutique

- assurer la conservation des produits végétaux, pour autant que ces substances ou produits ne fassent pas l'objet de dispositions communautaires particulières concernant les agents conservateurs ;
- détruire les végétaux ou les parties de végétaux indésirables, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux ;
- freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux, à l'exception des algues à moins que les produits ne soient appliqués sur le sol ou l'eau pour protéger les végétaux.

Le présent règlement s'applique aux substances, y compris les micro-organismes, dénommées « substances actives », exerçant une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux.

Le règlement s'applique également aux coformulants<sup>6</sup> et aux adjuvants<sup>7</sup>.

La grande majorité des produits utilisés en agriculture (pour la protection des plantes y compris pendant leur stockage) dépendent de ce règlement. C'est également le cas de certains produits utilisés en zone non agricole (ex : dés-herbage des voiries) et pour le jardin des particuliers.

Chaque substance active fait l'objet d'une évaluation (incidence sur la santé humaine, devenir et comportement dans l'environnement et écotoxicologie) au niveau européen. Afin de prendre en compte l'hétérogénéité des pratiques culturelles des différents États membres, l'Europe est divisée en trois zones géographiques<sup>8</sup>. La France appartient à la zone « Sud ». Cette limite zonale ne s'applique pas pour les produits utilisés en serre, après récolte, pour le traitement de locaux de stockage vides et le traitement des semences. Le demandeur doit fournir un dossier complet présentant les données des études conformément au règlement. L'évaluation du dossier est prise en charge par un seul État membre ou, le cas échéant, par un État membre de chaque zone géographique concernée (des coopérations entre États peuvent toutefois être mises en place). Après analyse, des informations ou des études complémentaires peuvent être demandées par les États au demandeur. Au final, un projet de rapport d'évaluation est remis par le ou les États membres à l'Autorité

6. Substances ou préparations qui sont utilisées ou destinées à être utilisées dans un produit phytopharmaceutique ou un adjuvant, mais qui ne sont ni des substances actives ni des phyto-protecteurs ou synergistes

7. Substances ou préparations qui sont composées de coformulants ou de préparations contenant un ou plusieurs coformulants, sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et mises sur le marché, destinées à être mélangées par l'utilisateur avec un produit phytopharmaceutique et qui renforcent son efficacité ou d'autres propriétés pesticides

8. Zone A (Nord) : Danemark, Estonie, Lettonie, Lituanie, Finlande, Suède ; Zone B (Centre) : Belgique, République tchèque, Allemagne, Irlande, Luxembourg, Hongrie, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Roumanie, Slovaquie, Royaume-Uni ; Zone C (Sud) : Bulgarie, Grèce, Espagne, France, Italie, Chypre, Malte, Portugal

européenne de sécurité des aliments (EFSA) qui centralise l'information. Ce rapport et les conclusions de l'EFSA font l'objet d'un rapport d'examen de la commission européenne. Cette dernière tient une liste des substances actives approuvées accessible au public<sup>9</sup>. L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des produits phytopharmaceutiques et leur suivi post-homologations restent toutefois du ressort de chaque État membre.

La précédente directive (91/414/CEE) du Conseil du 15 juillet 1991 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques préconisait l'inscription des substances actives autorisées dans son annexe 1. Les substances inscrites avant la date d'entrée du règlement actuellement en vigueur restent autorisées jusqu'au renouvellement de leur autorisation, généralement au bout de 10 ans. Le règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil prévoit la diffusion de la liste des substances actives approuvées. En novembre 2012, cette liste contient 416 substances actives inscrites, 74 en cours d'instruction et 779 non approuvées (interdites après évaluation). Parmi les 416 substances inscrites, 309 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en France (Annexe 2), 26 sont en cours d'instruction. Au total c'est plus de 1 000 substances actives qui ont été mises sur le marché depuis les années 1950 en France.

Les substances aujourd'hui autorisées en France peuvent être classées selon leur cible principale (tableau 1.I).

**Tableau 1.1 : Substances actives phytopharmaceutiques autorisées en France en 2012 selon leur cible principale**

Catégorie de pesticides	Substances actives autorisées <sup>a</sup>
Herbicide	106
Fongicide	91
Insecticide	59
Régulateur de croissance des plantes	26
Acaricide	20
Attractant	9
Répulsif	9
Nématicide	5
Rodenticide	4
Molluscicide	3
Bactéricide	2
Éliciteur <sup>b</sup>	2
Algicide	1
Produit de défanage et dessiccation	1
Activateurs <sup>c</sup>	1
Traitement des sols	1

<sup>a</sup> Certaines substances actives ont plusieurs cibles principales et peuvent donc être comptées plusieurs fois

<sup>b</sup> Substance qui déclenche les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives

<sup>c</sup> Substance qui induit des réponses de défense des plantes ; certaines peuvent augmenter leur croissance

## Biocides

Les produits biocides sont définis par la Directive 98/8/CE<sup>10</sup> du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. L'article 2 définit les produits biocides ainsi : « Substances actives et préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur, destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique ». Cette directive sera abrogée le 1<sup>er</sup> septembre 2013 par le règlement européen (CE) n° 528/2012 du 22/05/12 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

10. Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides

Une liste exhaustive des 23 types de biocides, comprenant une série indicative de descriptions pour chaque type, figure à l'annexe V de la Directive 98/8/CE (tableau 1.II).

Les homologations des substances actives biocides sont réalisées au niveau communautaire. Les AMM des produits contenant ces substances sont du ressort de chaque État membre. En 2011, 49 substances actives sont incluses dans l'annexe I de la directive concernant les biocides<sup>11</sup> (tableau 1.III).

### **Tableau 1.II : Liste des produits biocides définis par la Directive 98/8/CE**

---

#### **Groupe 1 : Désinfectants et produits biocides généraux**

- Type de produits 1 : Produits biocides destinés à l'hygiène humaine
- Type de produits 2 : Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides
- Type de produits 3 : Produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire
- Type de produits 4 : Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux
- Type de produits 5 : Désinfectants pour eau de boisson

#### **Groupe 2 : Produits de protection**

- Type de produits 6 : Produits de protection utilisés à l'intérieur des conteneurs
- Type de produits 7 : Produits de protection pour les pellicules
- Type de produits 8 : Produits de protection du bois
- Type de produits 9 : Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés
- Type de produits 10 : Protection des ouvrages de maçonnerie
- Type de produits 11 : Protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication
- Type de produits 12 : Produits antimoisissures
- Type de produits 13 : Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux

#### **Groupe 3 : Produits antiparasitaires**

- Type de produits 14 : Rodenticides
- Type de produits 15 : Avicides
- Type de produits 16 : Molluscicides
- Type de produits 17 : Piscicides
- Type de produits 18 : Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes
- Type de produits 19 : Répulsifs et appâts

#### **Groupe 4 : Autres produits biocides**

- Type de produits 20 : Produits de protection pour les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux
  - Type de produits 21 : Produits antisalissure
  - Type de produits 22 : Fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie
  - Type de produits 23 : Lutte contre d'autres vertébrés
-

**Tableau 1.III : Substances actives incluses à l'annexe I de la Directive 98/8/CE (octobre 2011) concernant les biocides**

Substances actives		
(Z,E)-tétradeca-9,12-dienyl acétate	DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide)	K-HDO (Cyclohexylhydroxydiazène 1 - oxide, sel de potassium)
Abamectine	Deltaméthrine	
Acide borique	Dichlofuanide	Lambda-cyhalothrine
Acide nonanoïque	Difénacoum	Métofluthrine
Acroléine	Diféthialone	Oxyde borique
Alphachloralose	Dioxyde de carbone	Phosphure d'aluminium relargant de la phosphine
Azote	Disodium octaborate tetrahydrate	
Bacillus thuringiensis subsp. israelensis Serotype H14, souche AM65-52	Disodium tetraborate	Phosphure de magnésium relargant de la phosphine
Bifenthrine	Etofenprox	Propiconazole
Brodifacoum	Fénoxycarbe	Spinosad
Bromadiolone	Fenpropimorphe	Tébuconazole
Chlorophacinone	Fipronil	Thiabendazole
Clothianidine	Flocoumafène	Thiaclopride
Coumatétralyle	Fluorure de sulfuryle	Thiaméthoxame
Créosote	Imidaclopride	Tolyfluanide
Dazomet	Indoxacarbe	Warfarine
DCOIT (4,5-Dichloro- 2-octyl-2H- isothiazol-3-one)	IPBC (Iodopropynyl Butylcarbamate)	Warfarine sodium

## Médicaments vétérinaires

Les médicaments vétérinaires sont définis par la Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Ces derniers sont ainsi définis au point 2 de l'article 1<sup>er</sup> :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; ou
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

Les produits vétérinaires sont largement utilisés dans le milieu agricole pour les activités d'élevage mais aussi au niveau domestique pour les animaux de compagnie.

Les substances actives ayant une activité antiparasitaire et entrant dans la composition des produits vétérinaires à usage externe à destination des animaux de compagnie et des animaux d'élevage sont considérées comme des pesticides. Ils ont été recensés par l'Afsset (Anses aujourd'hui) en 2010 et sont respectivement au nombre de 29 (tableau 1.IV) et 19 (tableau 1.V).

**Tableau 1.IV : Substances actives utilisées pour les animaux de compagnie et ayant une activité antiparasitaire externe (Afsset, 2010)**

Substances actives		
Amitraze	Fenitrothion	Propétamphos
Bendiocarbe	Fenthion	Propoxur
Bioalléthrine	Fipronil	Pyriprole
Coumafos	Fluméthrine	Pyriproxifène
Crotamiton	Imidaclopride	Sélamectine
Cyperméthrine	Métaflumizone	Sumithrine (=Phénothrine)
Deltaméthrine	(S)-méthoprène	Tétrachlorvinphos
Diazinon = Dimpylate	Moxidectine	Tétraméthrine
Dichlorvos	Perméthrine	Thiabendazole
Enilconazole	Piperonyl butoxyde	

**Tableau 1.V : Substances actives utilisées pour la protection des animaux d'élevage et ayant une activité antiparasitaire externe (Afsset, 2010)**

Substances actives	
Doramectine	Bioalléthrine
Eprinomectine	Cyaloitrine
Ivermectine	Cyfluthrine
Enilconazole	Cyperméthrine
Amitraze	Deltaméthrine
Dicyclanil	Fenvalérate
Moxidectine	Fluméthrine
Dympilate (=diazinon)	Perméthrine
Phoxime	Tau-fluvalinate
Pipéronyl butoxyde	

## Médicaments à usage humain

Les médicaments à usage humain sont définis par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Ces derniers sont ainsi définis au point 2 de l'article 1<sup>er</sup> :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ;
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.

Le groupe d'étude « Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France » de l'Afsset a recensé les antiparasitaires externes utilisés en dermatologie ainsi que les antiparasitaires systémiques utilisés en infectiologie et en parasitologie (Afsset, 2010) : 21 produits ont été identifiés en 2010. Ils sont considérés comme des pesticides. Les substances actives sont en grande majorité des pyréthrinoïdes (tableau 1.VI). On relève également d'autres substances organiques (crotamiton, disulfirame, warfarine, griséofulvine) et inorganiques (trioxyde d'arsenic, soufre, zinc, cuivre, acide borique).

**Tableau 1.VI : Substances actives utilisées en médecine humaine ayant une activité antiparasitaire (Afsset, 2010)**

Famille chimique ou catégorie	Substances actives
<b>Antiparasitaires externes utilisés en dermatologie</b>	
Pyréthrinoïde	Perméthrine
	Pyrèthre
	D-phénothrine
	Dépalléthrine
	Esdépalléthrine
Organochlorés	Lindane
Organophosphorés	Malathion
Sulfure	Sulfiram
Ester de benzoate	Benzoate de benzyle
Synergiste	Pipéronyl butoxyde
<b>Antiparasitaires systémiques utilisés en infectiologie et en parasitologie</b>	
Avermectine	Ivermectine
Non classé	Niclosamide

## Présentation des différents pesticides à usage agricole et non agricole

En 2008 en France, environ 90 % des tonnages de pesticides vendus l'ont été pour des usages agricoles et 10 % pour des usages non agricoles : entretien des infrastructures routières et ferroviaires, des espaces verts, des trottoirs, jardinage, traitement des locaux... (OPECST, 2010). La grande majorité des pesticides utilisés sont des produits phytopharmaceutiques, notamment en milieu agricole. Les pesticides regroupent un grand nombre de substances très hétérogènes, qu'il s'agisse de leur cible, de leur mode d'action, de leur classement chimique, de la présentation du produit final ou bien encore de leur devenir après épandage. Ces caractéristiques peuvent influencer les modalités d'exposition des utilisateurs professionnels et de la population générale et leurs éventuels effets sur la santé.

### Cibles et modes d'action

Les pesticides peuvent être classés en fonction de leur cible principale. Les trois catégories principales sont :

- les herbicides, qui luttent contre les plantes adventices des cultures ;
- les fongicides, qui luttent contre les champignons pathogènes ;
- les insecticides, qui luttent contre les insectes nuisibles.

À ces trois principaux groupes se rajoutent : les acaricides (pour la lutte contre les acariens, et qui sont souvent intégrés aux insecticides), les rodenticides (contre les petits rongeurs), les nématicides (contre les vers), les molluscicides (contre les escargots et les limaces), les taupicides (contre les taupes), les corvifuges ou corvicides (contre les corbeaux)...., les médiateurs chimiques (phéromones)...

La grande diversité des cibles s'accompagne d'une grande variété de modes d'action, aussi bien entre les différentes catégories de pesticides qu'à l'intérieur même de ces catégories, en lien avec leurs propriétés physicochimiques, et donc toxicologiques. Par exemple, les insecticides peuvent agir sur le système nerveux (inhibition de l'acétylcholinestérase, ouverture du canal sodium...), la respiration cellulaire (inhibition du transport des électrons dans la mitochondrie...), la mise en place de la cuticule... Les fongicides peuvent agir sur les processus respiratoires cellulaires, le métabolisme des glucides, la biosynthèse des protéines, la division cellulaire... De même, les herbicides peuvent agir sur la synthèse des acides aminés, des lipides ou affecter la photosynthèse.

Enfin, ces substances peuvent agir par contact (sur les parasites cibles), ingestion, pression de vapeur, piège (confusion sexuelle par phéromone)...

## Classes chimiques

Il n'existe pas de relation univoque simple entre une famille chimique et les propriétés des molécules qui la composent, celles-ci dépendent à la fois de leur composition élémentaire et de leur structure (Calvet, 2005). Il en découle que certaines familles chimiques de pesticides peuvent contenir des substances ayant des cibles différentes : par exemple, les carbamates peuvent être insecticides, herbicides ou fongicides (tableau 1.VII). De plus, il peut exister une certaine variabilité dans le choix de la classification d'une substance. Ainsi, le glyphosate peut être classé dans la famille des herbicides organophosphorés, des acides-aminés, ou des amino-phosphonates. De même, le ditalimphos peut être classé dans la famille des fongicides organophosphorés, des phtalimides ou des dicarboximides.

**Tableau 1.VII : Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible**

Famille chimique	Exemples de molécules	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore...	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos <sup>a</sup> , Diazinon...	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine...	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallylate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe...	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine...	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T...	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore...	Herbicides
Pyridines, bipyridiliums	Paraquat, Diquat...	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

<sup>a</sup> Appelé aussi Chlorpyrifos-éthyl en France

## Formulation et spécialités commerciales

Les substances actives sont proposées à l'utilisateur sous forme de produits commerciaux contenant, outre la ou les substances actives, d'autres composés : tensioactif émulsionnant et/ou mouillant, solvant, stabilisant, anti-moussant, conservateur, impuretés de fabrication... qui peuvent posséder leur

propre toxicité et/ou interférer avec les substances actives. Ces interactions sont mal connues, et difficiles à étudier, en partie, en raison des difficultés à obtenir la levée du secret industriel qui protège les compositions intégrales des produits commerciaux.

Les produits peuvent se présenter sous différentes formes : liquide concentré dispersible, suspension de capsules à diluer dans l'eau (micro-capsules contenant la substance active), concentré émulsionnable, liquide ou gel de contact, poudre soluble dans l'eau, poudre pour poudrage ou pour traitement des semences à sec, sprays, appâts sur grains, boîte fumigène, granulés fins, micro-granulés, granulés dispersibles,... Ces produits pouvant être conditionnés dans des sacs, dans des bidons,....

Le conditionnement de ces produits est souvent fonction du mode d'utilisation : traitement du sol, épandage par pulvérisateur à dos ou tracté, épandage aérien, traitement des locaux de stockage... Il a une grande influence sur les modalités d'exposition/contamination des individus notamment pendant les phases de transport, de stockage et de préparation des bouillies.

### Devenir après épandage

Le choix du produit à utiliser dépend de la culture à protéger et du nuisible à contrôler. Si, le produit doit atteindre sa cible (nuisible, plante, sol, local), dans la réalité, une part importante ne l'atteint jamais et se disperse dans les différents compartiments de l'environnement : lors d'un traitement du feuillage par pulvérisation, on constate une perte de 10 à 70 % sur le sol et de 30 à 50 % vers l'air (Inra et Cemagref, 2005). La dégradation biotique et/ou abiotique des différentes substances est très variable. Elle dépend de leur structure chimique, mais également des conditions environnementales, géochimiques et climatiques. Il est à noter que certaines substances sont dégradées en métabolites qui deviennent l'actif principal dont les propriétés pesticides sont recherchées. Certaines substances ont une durée de vie très courte (de l'ordre de quelques heures), quand d'autres ont une durée de vie beaucoup plus longue (Anses, Base Agritox<sup>12</sup>) : le glyphosate, par exemple, a une vitesse de dégradation au champ de 1 à 130 jours (DT50<sup>13</sup>) selon les sols, alors que le diquat a une vitesse de dégradation au champ comprise entre 1,2 et 20 ans (DT50). Un grand nombre d'organochlorés comme le DDT (exemple particulièrement bien étudié) se caractérise par une rétention de plusieurs années dans les sols (5 à 8 années) et les sédiments, et par une forte accumulation dans la chaîne trophique (ali-

---

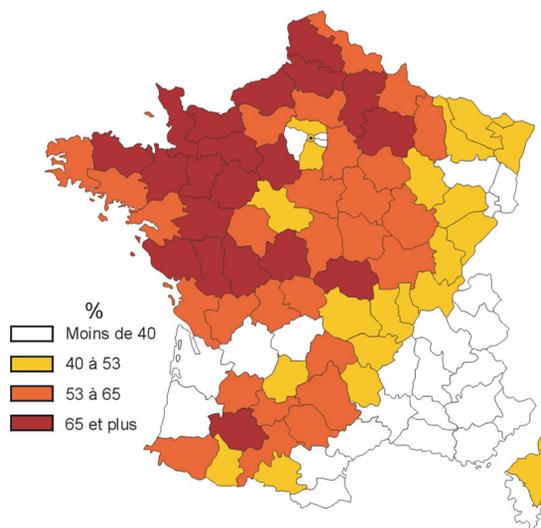
12. ANSES. Agritox : base de données sur les propriétés physiques et chimiques, la toxicité, l'écotoxicité, le devenir dans l'environnement et les données réglementaires des substances actives phytopharmaceutiques. <http://www.dive.afssa.fr/agritox/index.php>.

13. DT50 : durée à l'issue de laquelle la concentration initiale dans le sol de la substance active a été réduite de moitié

mentaire) (IPCS, 1989). Ces substances peuvent être drainées dans les sols, contaminer l'eau, le sol et polluer l'air environnant. La persistance de ces produits plusieurs jours après le traitement, peut conduire à des expositions lors de travaux qui nécessitent une intervention sur les cultures traitées (« tâches de ré-entrée ») dans ces champs mais également lors du contact avec des surfaces contaminées sur l'exploitation (locaux, matériels...).

## Activité agricole en France : contexte général

La France est le premier pays agricole européen en termes de production (69 milliards d'euros en 2011, Source : Agreste) et de surface cultivée (29 millions d'hectares en 2010, Source : Agreste<sup>14</sup>), la surface agricole utile ou utilisée (SAU<sup>15</sup>) représente un peu plus de la moitié de la superficie du territoire métropolitain avec des différences importantes selon les départements (figure 1.1). Les terres arables représentent 18 millions d'hectares (62 % de la SAU), les prairies, 10 millions d'hectares (34 % de la SAU), la vigne et autres cultures permanentes 1 million d'hectares (4 % de la SAU), la vigne représentant moins de 3 % de la SAU.

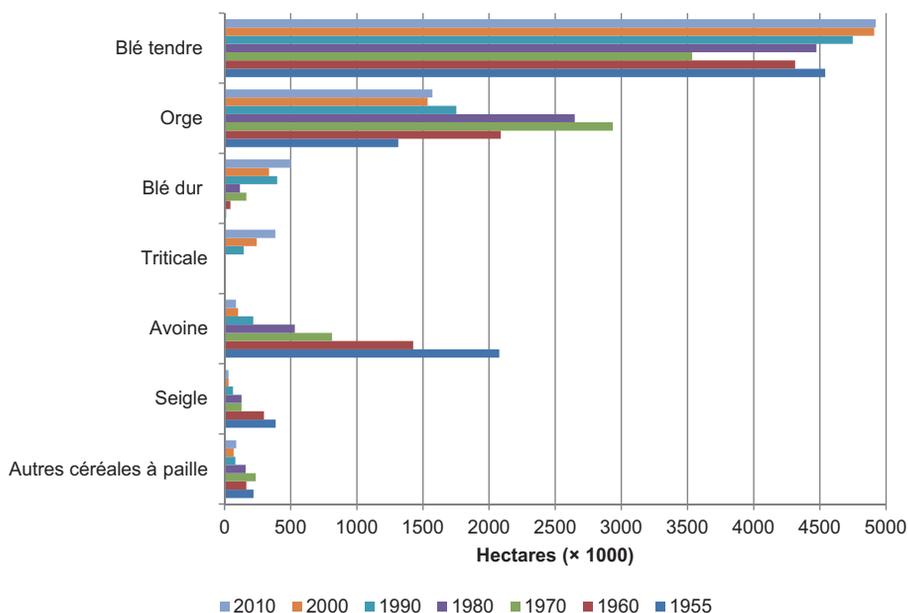


**Figure 1.1 : Part de la SAU sur le territoire métropolitain en 2010 (Source : Agreste)**  
(Moyenne France : 53,1 %)

14. Agreste. La statistique agricole. Service de la statistique et de la prospective (SSP) du Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire. [www.agreste.agriculture.gouv.fr](http://www.agreste.agriculture.gouv.fr)

15. La superficie agricole utile ou utilisée (SAU) est une notion normalisée dans la statistique agricole européenne. Elle comprend les terres arables (y compris pâturages temporaires, jachères, cultures sous abri, jardins familiaux...), les surfaces toujours en herbe et les cultures permanentes (vignes, vergers...).

La SAU a diminué de 5 millions d'hectares (soit 15 %) au cours de ces 60 dernières années (34 millions dans les années 1950) avec un grand changement de l'assolement des exploitations. Par exemple, pour les céréales à paille, les surfaces consacrées à l'avoine, ont fortement diminué au profit des surfaces en blé tendre et en orge et plus récemment au profit du blé dur et du triticale (figure 1.2).

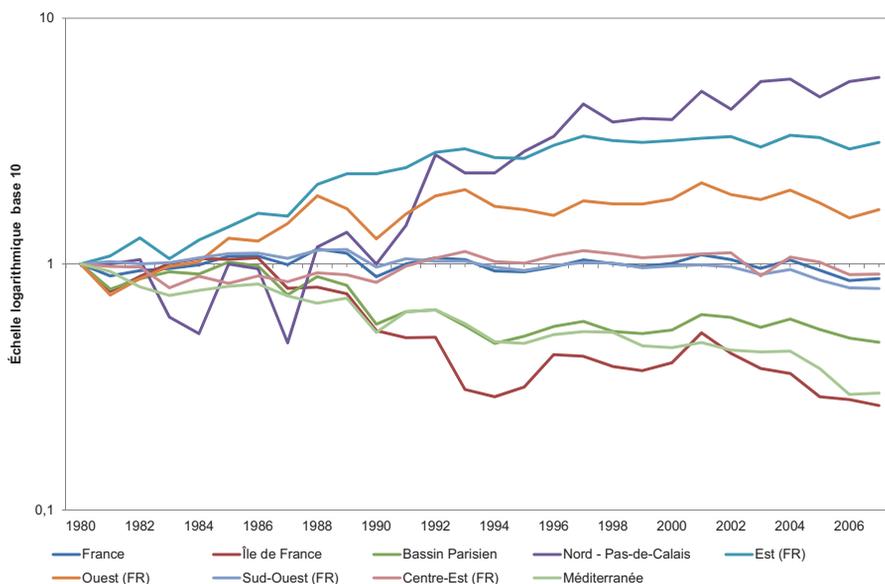


**Figure 1.2 : Répartition des surfaces en hectares consacrées aux céréales à paille de 1955 à 2008 (Source : Agreste)**

La culture du maïs initialement concentrée dans les régions de l'Ouest de la France s'est développée sur la majeure partie du territoire et couvre environ 9 % de la SAU en France. Son extension récente en France est liée au développement du maïs fourrage entre 1970 et 1990. En 2009, les surfaces cultivées en maïs grain et en maïs fourrage sont respectivement de 1,4 millions d'hectares et de 1,7 millions d'hectares. Les évolutions de surfaces cultivées sont très variables d'une région à une autre. Par exemple, entre 1980 et 2007, la surface en maïs grain dans le bassin parisien a diminué de moitié (de 537 000 à 259 000 hectares) et celle de l'Est a triplé (de 56 000 à 175 000 hectares) (figure 1.3).

Parallèlement aux évolutions de l'assolement, les rendements de production agricole ont augmenté de façon spectaculaire. Ainsi, les rendements en blé tendre sont passés d'une moyenne de 15 quintaux à l'hectare après la seconde guerre mondiale à 70 quintaux aujourd'hui (tableau 1.VIII). Cette évolution

est due à l'amélioration des variétés de blé plus productives mais aussi à l'intensification de l'agriculture française : mécanisation des exploitations, engrais, développement des traitements pesticides par la mise à disposition constante de nouvelles molécules... Les rendements en maïs ont augmenté de 60 % entre 1980 et 2010 (tableau 1.IX), ceux de la betterave sucrière ont plus que doublé entre 1975 et 2007. Cette augmentation est aussi sensible pour d'autres cultures agricoles : pomme de terre, tournesol, oléagineux...



**Figure 1.3 : Évolution des superficies de maïs grain en France métropolitaine entre 1980 et 2007 (Base 100 en 1980) (Source : Eurostat)**

**Tableau 1.VIII : Évolution de la production, des rendements et des superficies des cultures de blé tendre en France entre 1975 et 2010 (Source : Eurostat)**

	Année							
	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010 <sup>a</sup>
Superficie (1 000 ha)	3 593	4 474	4 632	4 748	4 514	4 911	4 855	4 921
Rendement (100 kg/ha)	39,5	52,2	60,6	66,0	66,1	72,6	71,8	72,1
Production (1 000 t)	14 199	23 357	28 091	31 362	29 831	35 668	34 843	35 600

<sup>a</sup> Estimation

**Tableau 1.IX : Évolution de la production, des rendements et des superficies des cultures de maïs grain en France entre 1975 et 2010 (Source : Eurostat)**

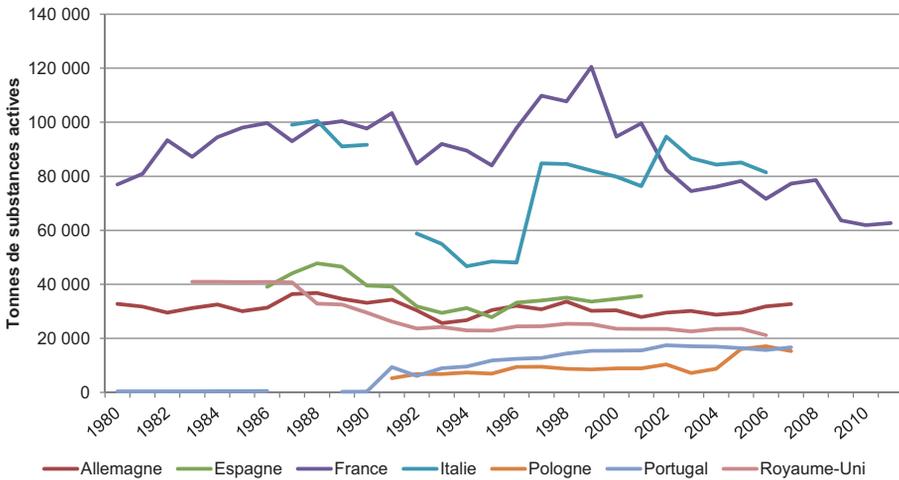
	Année							
	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010
Superficie (1 000 ha)	1 927	1 753	1 891	1 567	1 631	1 765	1 658	1 572
Rendement (100 kg/ha)	42,6	53,2	65,8	60,3	77,2	90,8	82,5	87,4
Production (1 000 t)	8 209	9 323	12 448	9 382	12 587	16 018	13 688	13 737

La vigne occupe moins de 3 % de la SAU. Depuis 2000, les surfaces cultivées ont globalement diminué de 11 %, mais de façon variable selon les régions. Le recul est très marqué en Rhône-Provence, notamment en Languedoc Roussillon (-21,3 %) quand les surfaces en Charente Cognac restent stables et une extension est observée en Alsace et Champagne (source Agreste).

## Utilisation des pesticides en France et comparaison avec différents pays

Il existe peu de données sur l'utilisation des pesticides agricoles en France. Des informations concernant les ventes sont disponibles auprès des principaux producteurs de pesticides regroupés au sein de l'Union des industries de la protection des plantes (UIPP). Celles-ci peuvent être retrouvées pour certaines années au niveau d'Eurostat, le service des données statistiques de la commission européenne<sup>16</sup>. Parfois parcellaires, elles permettent de retracer l'évolution des ventes de pesticides de 1980 à 2007 pour la France et certains pays européens (figure 1.4).

Au cours des 3 dernières décennies, entre 80 000 et 100 000 tonnes de substances actives ont été vendues en France chaque année avec un pic de consommation à la fin des années 1990 (maximum en 1999 avec plus de 120 000 tonnes vendues). Les ventes diminuent ensuite et se situent en 2011 aux alentours de 63 000 tonnes de substances actives. Au niveau européen, la France et l'Italie se situent en tête des ventes de pesticides (tonnes d'ingrédients actifs). La France est le premier marché européen en valeurs avec 1,8 milliards d'euros pour la campagne 2009-2010 (UIPP), l'Allemagne étant en seconde position.



**Figure 1.4 : Vente de pesticides (total en tonnes de substances actives) dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : 1980/2007 Eurostat ; 2008/2011 UIPP)**  
 Allemagne : incluant l'ancienne RDA à partir de 1991

Au niveau de l'OCDE, les États-Unis sont le premier pays consommateur de pesticides avec une moyenne de 313 000 tonnes de matières actives entre 2001 et 2003 (tableau 1.X).

Ramené à la SAU (incluant les prairies temporaires et naturelles), la France est le 5<sup>e</sup> pays européen derrière l'Italie, les Pays-Bas, le Portugal et la Belgique pour la densité moyenne d'usage sur la période 2001-2003.

**Tableau 1.X : Utilisation de pesticides dans l'agriculture des pays de l'OCDE pour les périodes 1990-1992 et 2001-2003 (Source : OCDE, 2008<sup>17</sup>) et comparaison avec la surface agricole utile (source FAO)**

	Période 1990-1992 <sup>a</sup>			Période 2001-2003			Évolution du tonnage	
	Utilisation <sup>b,c</sup> moyenne annuelle de pesticides	Surface agricole utile en 1991	Densité moyenne d'usage	Utilisation <sup>b,c</sup> moyenne annuelle de pesticides	Surface agricole utile en 2002	Densité moyenne d'usage <sup>d</sup>	Tonnage	Densité
	(tonnes de SA)	(1 000 ha)	(kg de SA/ha)	(tonnes de SA)	(1 000 ha)	(kg de SA/ha)	(%)	(%)
OCDE <sup>e</sup>	867 588	-	-	820 826	-	-	-5	-
UE15 <sup>f</sup>	339 515	191 488	1,77	327 372	195 001	1,68	-4	-5,3
États-Unis	325 226	426 948	0,76	313 281	413 064	0,76	-4	-0,4
France	95 281	30 426	3,13	85 531	29 555	2,89	-10	-7,6
Japon	89 112	5 654	15,76	65 211	4 763	13,69	-27	-13,1
Italie	79 844	16 054	4,97	85 920	15 273	5,63	8	13,1
Espagne	36 849	30 371	1,21	40 783	29 419	1,39	11	14,3
Royaume-Uni	34 060	18 143	1,88	32 064	16 976	1,89	-6	0,6
Allemagne	32 629	17 136	1,90	28 982	16 967	1,71	-11	-10,3
Mexique	31 551	104 500	0,30	38 621	104 900	0,37	22	21,9
Corée	28 097	2 530	11,11	25 821	2 950	8,75	-8	-21,2
Hongrie	18 554	6 460	2,87	7 394	5 849	1,26	-60	-56,0
Pays-Bas	17 744	1 991	8,91	8 461	1 949	4,34	-52	-51,3
Portugal	13 200	3 920	3,37	16 661	3 846	4,33	26	28,6
Turquie	11 967	40 067	0,30	19 128	41 196	0,46	60	55,5
Grèce	8 337	9 164	0,91	11 605	8 446	1,37	39	51,0
Belgique	6 750		-	5 467	1 391	3,93	-19	-
République tchèque	6 699		-	4 462	4 272	1,04	-33	-
Pologne	6 507	18 753	0,35	9 882	16 899	0,58	52	68,5
Danemark	4 948	2 770	1,79	3 131	2 665	1,17	-37	-34,2
Autriche	4 206	3 519	1,20	3 199	3 374	0,95	-24	-20,7
République slovaque	3 694		-	3 673	2 237	1,64	-1	-

17. Sources : OCDE (2008), La performance environnementale de l'agriculture dans les pays de l'OCDE depuis 1990, Paris, France, [www.oecd.org/tad/env/indicateurs](http://www.oecd.org/tad/env/indicateurs)

	Période 1990-1992 <sup>a</sup>			Période 2001-2003			Évolution du tonnage	
	Utilisation <sup>b,c</sup> moyenne annuelle de pesticides	Surface agricole utile en 1991	Densité moyenne d'usage	Utilisation <sup>b,c</sup> moyenne annuelle de pesticides	Surface agricole utile en 2002	Densité moyenne d'usage <sup>d</sup>	Tonnage	Densité
	(tonnes de SA)	(1 000 ha)	(kg de SA/ha)	(tonnes de SA)	(1 000 ha)	(kg de SA/ha)	(%)	(%)
Nouvelle-Zélande	3 635	16 119	0,23	3 785	12 099	0,31	4	38,7
Suisse	2 120	1 583	1,34	1 521	1 525	1,00	-28	-25,5
Irlande	2 043	4 442	0,46	2 154	4 373	0,49	5	7,1
Suède	1 897	3 358	0,56	1 844	3 170	0,58	-3	3,0
Finlande	1 727	2 425	0,71	1 570	2 236	0,70	-9	-1,4
Norvège	912	1 010	0,90	676	1 046	0,65	-26	-28,4

Note : Il faut être prudent lorsque l'on compare les tendances entre les pays car les définitions relatives aux données, les champs couverts et les périodes peuvent varier d'un pays à l'autre. Les pays suivants ne sont pas représentés dans le tableau : Australie, Canada, Islande (séries temporelles incomplètes) et le Luxembourg est inclus dans la Belgique.

<sup>a</sup> Les données de la moyenne 1990-92 correspondent à : Grèce et République slovaque : moyenne 1991-93, Mexique, Nouvelle-Zélande et Turquie : moyenne 1993-95, Italie : moyenne 1995-97, Portugal : moyenne 1996-98.

<sup>b</sup> Pour tous les pays, les données correspondent aux ventes de pesticides sauf pour les pays suivants : Corée et Mexique (données sur la production nationale).

<sup>c</sup> L'utilisation de pesticides couvre les usages agricoles et non-agricoles (par ex. sylviculture, jardins), sauf pour les pays suivants qui ne comprennent que l'agriculture : Belgique, Danemark et Suède.

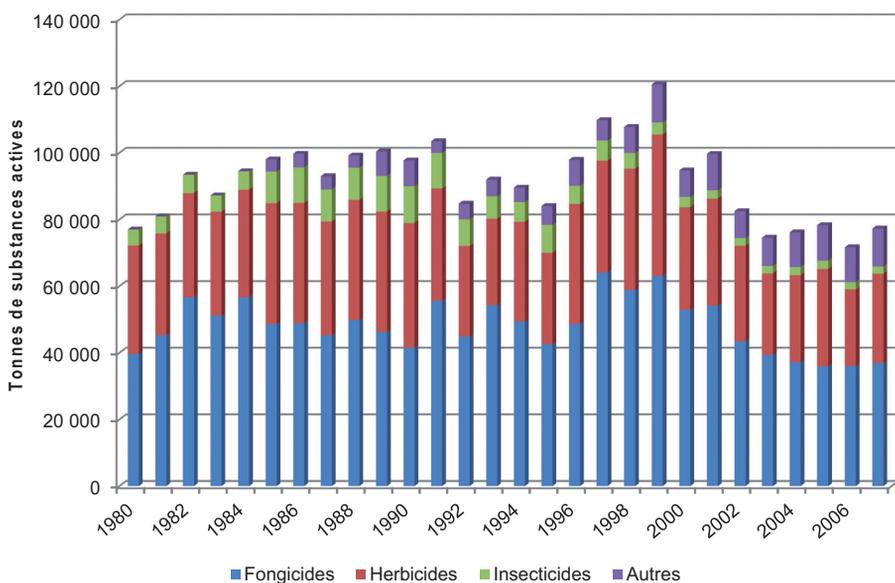
<sup>d</sup> La densité moyenne d'usage est le rapport entre l'utilisation moyenne annuelle de pesticides et la surface agricole utile. La SAU comprend notamment les prairies permanentes et temporaires dont la proportion est variable selon les pays.

<sup>e</sup> Le total OCDE comprend des valeurs estimées par le Secrétariat de l'OCDE pour les pays et les années suivants 1990 pour la Grèce et la République slovaque ; 1990-92 pour le Mexique, la Nouvelle-Zélande et la Turquie ; 2002 et 2003 pour les États-Unis, l'Irlande et la Turquie ; 2003 pour l'Allemagne, l'Espagne, le Mexique et la Pologne.

<sup>f</sup> L'UE15 comprend la valeur moyenne 1996-98 pour le Portugal et des valeurs estimées par le Secrétariat de l'OCDE pour les pays et les années suivants : Irlande : 2002 et 2003 ; Grèce : 1991-93 ; Allemagne, Espagne et Italie : 2003.

En France, les tonnages de pesticides vendus sont représentés pour plus de la moitié par des fongicides (figure 1.5) sur la période 1980-2007 (de 42 % au minimum en 1990 à 61 % au maximum en 1982).

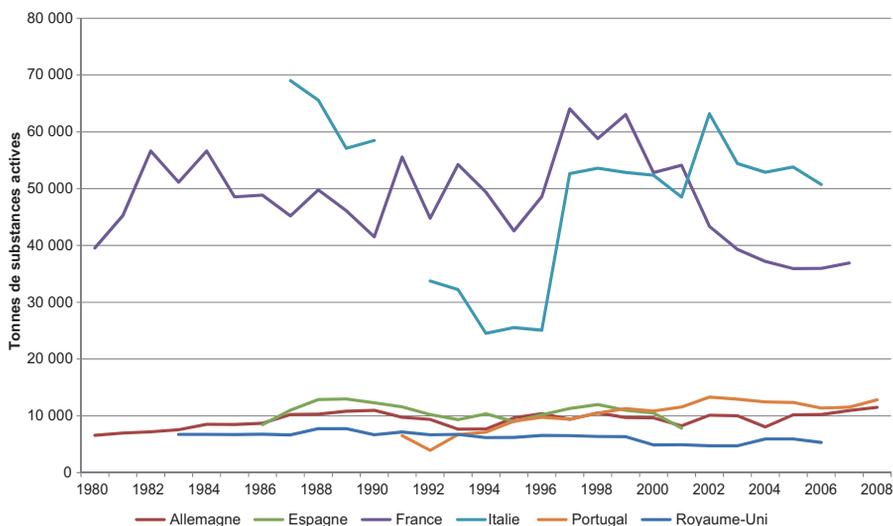
L'utilisation importante de fongicides minéraux (à base de soufre et de cuivre) à des doses pouvant atteindre plusieurs kilogrammes par hectare de culture (sur la vigne notamment) explique en grande partie le fort tonnage de fongicides. Ainsi de 1998 à 2007 (Source : UIPP), environ 20 000 tonnes de cuivre et de soufre ont été utilisées annuellement, soit la moitié des tonnages totaux en fongicides et un quart à un tiers des pesticides totaux sur la période 1998-2008 (Source : UIPP). La décroissance du tonnage de ces substances inorganiques a été un peu plus marquée que celle des autres pesticides depuis 2003 et s'établit en 2011 à 13 900 tonnes soit un cinquième du tonnage total de pesticides.



**Figure 1.5 : Répartition selon les catégories des ventes de pesticides en France entre 1980 et 2007 (Source : Eurostat)**

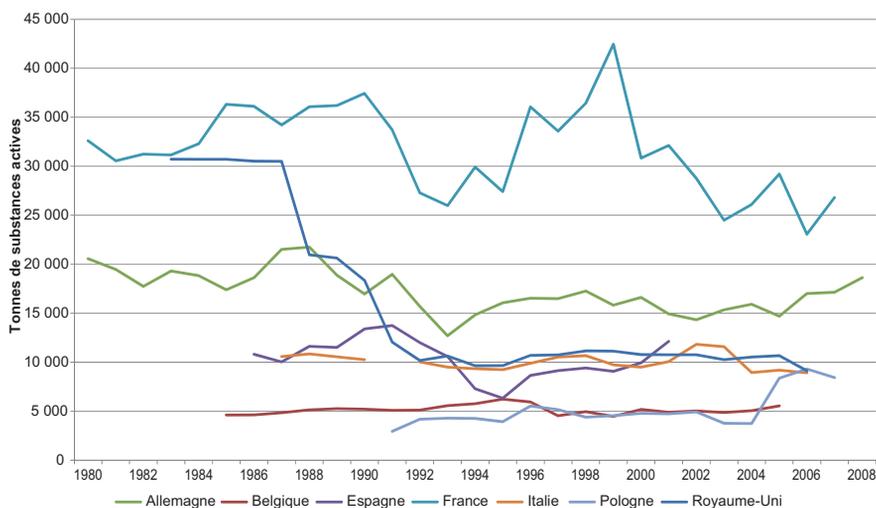
Les cultures françaises dans leur ensemble sont de fortes consommatrices de fongicides : notamment les cultures pérennes (dont la vigne), mais aussi les céréales à fort rendement (blé tendre principalement) qui, bien qu'utilisant des fongicides en moindre intensité, occupent une grande partie du territoire. L'Italie est aussi une grande consommatrice de fongicides (figure 1.6). Cette utilisation importante de fongicides diffère des pratiques agricoles d'autres pays comme celles des États-Unis qui ont des rendements en blé tendre plus faibles et nécessitent moins de traitements en fongicides.

Après les fongicides, les herbicides représentent le deuxième poste en tonnages vendus en France : ils occupent le 1<sup>er</sup> rang en Europe devant l'Allemagne (respectivement 27 000 et 17 000 tonnes d'herbicides en 2007). Aux États-Unis, les herbicides sont les pesticides les plus utilisés (en moyenne 200 000 tonnes d'herbicides dans les années 1990 soit environ les 2/3 de la consommation totale, Source : FAO) (figure 1.7).



**Figure 1.6 : Vente de fongicides dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : Eurostat)**

Allemagne : incluant l'ancienne RDA à partir de 1991

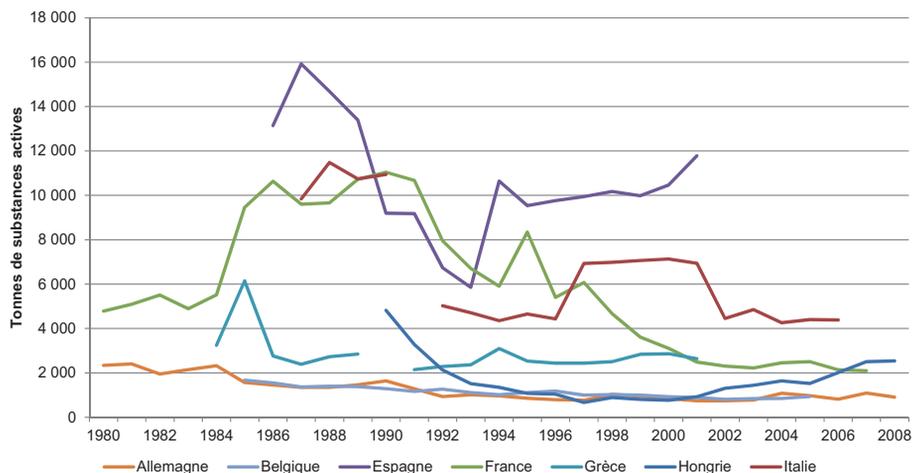


**Figure 1.7 : Vente d'herbicides dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : Eurostat)**

Allemagne : incluant l'ancienne RDA à partir de 1991

La consommation d'insecticides a fortement diminué au cours des 20 dernières années en France. Après un maximum dépassant 11 000 tonnes en 1990, les quantités vendues se situent en dessous de 3 000 tonnes (soit une baisse de l'ordre de 70 %) dès les années 2000 (figure 1.8). Cette baisse importante peut

être expliquée par plusieurs aspects comme la mise sur le marché de substances actives utilisées à des doses plus faibles. C'est le cas, par exemple, des pyréthri-noïdes de synthèse dont la dose à l'hectare peut être de quelques grammes (la Bétacyfluthrine est homologuée à 7,5 g/ha pour lutter contre les altises de la vigne, Acta 2012). Parallèlement, certaines substances ont été interdites comme de nombreux organochlorés utilisés à une plus forte dose : le lindane était homologué à 495 g/ha contre le charançon des siliques sur le colza, ou, en traitement de sol, à 1 530 g/ha contre les vers blancs (Acta, 1988).



**Figure 1.8 : Vente d'insecticides dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : Eurostat)**

Allemagne : incluant l'ancienne RDA à partir de 1991

L'ensemble de ces données montre que la France est l'un des principaux utilisateurs de pesticides en Europe. La présence d'une forte activité agricole (1<sup>re</sup> SAU européenne) explique en grande partie cette position. Mais ces chiffres globaux ne reflètent pas l'intensité de l'utilisation. Cette intensité est fortement dépendante du type de culture. Ainsi en 2000, la vigne, qui ne représente qu'environ 3 % de la SAU totale, consomme 20 % des pesticides utilisés en France (Inra et Cemagref, 2005) et quatre cultures (céréales à paille, maïs, colza et vigne) utilisent près de 80 % des quantités de pesticides pour moins de 40 % de la SAU (tableau 1.XI).

**Tableau 1.XI : Occupation du territoire et consommation de pesticides pour quelques cultures en 2000 (SCEES, UIPP, Inra et Cemagref, 2005)**

Cultures	% de la SAU française	% de la consommation totale de pesticides	% selon les types de pesticides
Céréales à paille	24	40	fongicides 60 herbicides 35
Maïs	7	10	herbicides 75
Colza	4	9	
Vigne	3	20	fongicides 80
Ensemble	38	79	

Du point de vue des coûts des traitements, en 2006, la vigne représente 14,4 % des dépenses (et 3,3 % de la SAU) et les pommes 2,8 % pour 0,2 % de la SAU (Butault et coll., 2009) (tableau 1.XII).

**Tableau 1.XII : Dépenses en pesticides selon les productions en 2006 (Source : Inra)**

	SAU 103 ha	%	Pesticides euro/ha	% SAU	% SAU sans horticulture
Grandes cultures <sup>a</sup>	11 609	45,7	134	67,4	70,7
Vigne	841	3,3	394	14,4	15,1
Fruits	202	0,8	590	5,2	5,4
Dont pommes	52	0,2	1 267	2,8	3,0
Grandes Cultures, vigne et fruit	12 652	49,8	159	87,0	91,2
Fourrages <sup>b</sup>	11 441	45,0	17	8,4	8,8
Dont fourrages cultivés	1 533	6,0	66	4,4	4,6
Dont prairie <sup>b</sup>	9 908	39,0	9	3,9	4,1
Total hors horticulture	24 093	94,8	91	95,3	<b>100</b>
Légume et horticulture	205	0,8	527	4,7	
Dont légumes plein champ	157	0,6	362	2,5	
Jachère	1 122	4,4			
SAU	25 420	100	91	<b>100</b>	

<sup>a</sup> Avec fourrages artificiels, hors légumes plein champ ; <sup>b</sup> Hors parcours, hors fourrages artificiels

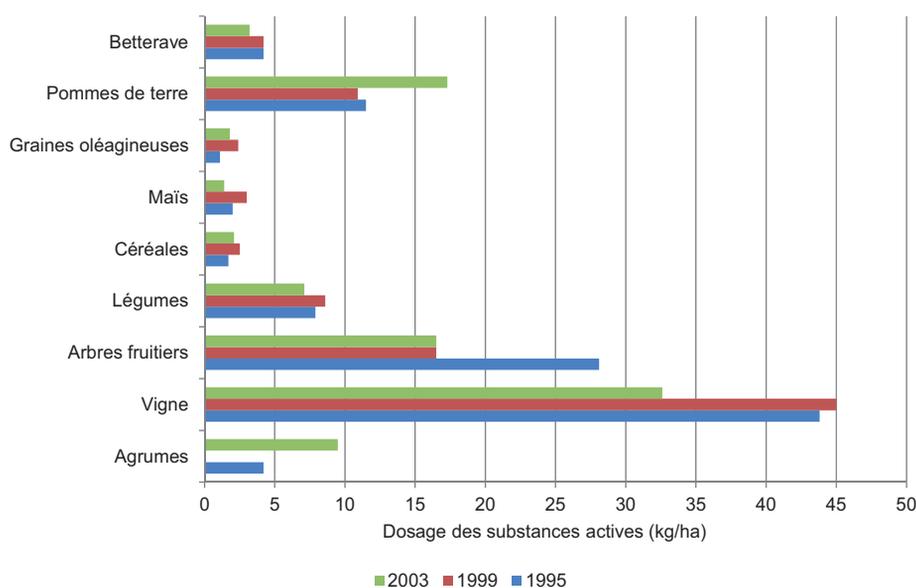
En 1998, l'arboriculture fruitière (1 % de la SAU) représentait en valeur 4 % du marché national des fongicides, et 21 % du marché des insecticides (Inra et Cemagref, 2005).

Le Ministère de l'agriculture réalise des enquêtes sur les pratiques culturales qui sont diffusées par le service statistique Agreste. Des données concernant le nombre de traitements par les pesticides sur certaines cultures et quelques informations sur les substances actives utilisées sont disponibles mais seulement pour trois années (1994, 2001 et 2006), et à l'échelle des régions. À titre d'exemple, l'enquête de 2006 sur la vigne identifie les 20 principales substances actives utilisées dans les régions enquêtées (15 fongicides, 3 herbicides, et 2 insecticides-acaricides) (tableau 1.XIII). Une nouvelle enquête a été réalisée pour l'année 2010 et le plan national d'action Écophyto 2018, adopté en 2009, prévoit la réalisation plus fréquente d'enquêtes sur les pratiques phytosanitaires afin de mieux appréhender les utilisations des produits en fonction des cultures. Les données complètes ne sont mises à disposition que sur demande motivée.

**Tableau 1.XIII : Principales substances actives utilisées en viticulture en 2006 (en % des surfaces traitées) (Source : Agreste)**

Substance active	Action	% de surfaces traitées
Glyphosate (sel d'isopropylamine)	Herbicide	70
Folpel	Fongicide	68
Soufre micronisé	Fongicide	56
Phosétyl-aluminium	Fongicide	53
Mancozèbe	Fongicide	51
Cymoxanil	Fongicide	43
Tébuconazole	Fongicide	37
Métirame-zinc	Fongicide	36
Cuivre du sulfate	Fongicide	35
Chlorpyrifos-éthyl	Insecticide, acaricide	27
Cuivre de l'hydroxyde de cuivre	Fongicide	27
Dinocap	Fongicide	26
Diméthomorphe	Fongicide	25
Flufénoxuron	Insecticide, acaricide	25
Myclobutanil	Fongicide	24
Spiroxamine	Fongicide	23
Cuivre de l'oxychlorure de cuivre	Fongicide	22
Diuron	Herbicide	21
Quinoxifène	Fongicide	20
Aminotriazole	Herbicide	20

Eurostat fournit également quelques données complémentaires françaises et européennes comme les quantités totales de pesticides utilisées par culture ainsi que les doses globales épandues par hectare annuellement. Ces données sont issues de l'*European Crop Protection Association* (ECPA) qui représente l'industrie de la protection des cultures au niveau européen. Ce sont les plus détaillées au niveau européen. Les États membres ont été consultés avant la publication des données. Ces informations montrent, par exemple, que les quantités de pesticides utilisées varient sur la période 1995-2003 entre 30 et 40 kg de substances actives par hectare pour la viticulture, entre 11 et 17 kg/ha pour la culture de la pomme de terre et entre 1,7 et 2,5 kg/ha pour les céréales (figure 1.9). Le détail des usages de pesticides en France entre 1992 et 2003 est disponible dans le rapport publié par Eurostat (Eurostat, 2007).



**Figure 1.9 : Doses de substances actives (en kg par hectare) utilisées selon les cultures en France (Source : Eurostat)**

L'Anses (regroupant l'ex Afssa et Afsset) a obtenu auprès de l'UIPP certaines données d'utilisation des pesticides en France entre 2001 et 2005. À ce titre, les ventes des 22 pesticides les plus utilisés sont connues (sans possibilité de ventiler ces informations selon les cultures). Le soufre qui s'utilise en fortes quantités sur les cultures (principalement sur la vigne mais aussi sur les arbres fruitiers) est le premier d'entre eux. Une baisse importante des quantités commercialisées est observée puisque celles-ci passent de plus de 25 000 tonnes en 2001 à près de 15 000 tonnes en 2005. Le glyphosate est le deuxième pesticide le plus commercialisé (environ 8 000 tonnes en 2005). Il s'agit d'un herbicide non sélectif dont l'usage est courant et intense sur de nombreuses cultures

agricoles. Arrivent ensuite le mancozèbe, le chloméquat, l'isoproturon, le folpel, le fosétyl-Al... (Afsset, 2010).

**En conclusion**, le mot pesticide regroupe un grand nombre de substances actives ou produits qui font l'objet de plusieurs réglementations spécifiques. Outre les produits phytopharmaceutiques, qui représentent la plus grande part de produits utilisés en agriculture, certains biocides, médicaments vétérinaires ou médicaments à usage humain sont considérés comme des pesticides. Les pesticides représentent un groupe de substances d'une très grande diversité de matières actives dont la nature chimique et les mécanismes d'action sont très variés. Leur formulation, ou encore leur devenir après utilisation ou épandage ont une incidence directe sur les modalités d'expositions. Par ailleurs, leur utilisation est en perpétuelle évolution depuis les années 1950, que ce soit d'un point de vue qualitatif ou quantitatif, en lien avec l'évolution des connaissances dans le domaine de l'agronomie et de la chimie. Mais peu de données sont disponibles en France sur l'évolution temporelle et la distribution spatiale des utilisations des pesticides, que ce soit dans le domaine agricole ou non agricole (par exemple, entretien des parcs, jardins, voiries...) : pas d'archivage systématique des utilisations, pas d'enquêtes régulières à grande échelle... Ce manque d'information est une difficulté majeure pour les études épidémiologiques analysant les effets des pesticides sur la santé.

## BIBLIOGRAPHIE

ACTA. Index des produits phytosanitaires 1988. 1987, 491 p

ACTA. Index des produits phytosanitaires 2012. 2012, 844 p

AFSSET. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse des données d'utilisation, de contamination des milieux et d'imprégnation de la population. Plan d'action ORP 2006-2008. Afsset, 2010, 354 p

BUTAULT JP, DELAMEN J, JACQUET F, RIO P, ZARDET G, et coll. Ecophyto R et D, Vers des systèmes de culture économes en produits phytosanitaires. Analyse ex-ante de scénarios de rupture dans l'utilisation des pesticides. Volet 1, Tome VI, Inra, 2009

CALVET R. Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. Référence scientifique. Editions France Agricole, 2005, 641 p

EUROSTAT. The use of plant protection products in the European Union, Data 1992-2003. 2007, 222 p

FAO. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides, 2002

INRA, CEMAGREF. Pesticides, agricultures, environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux. Expertise scientifique collective, éditions Inra-Cemagref, 2005

IPCS (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). DDT and its derivatives-Environmental Aspects. Environmental Health Criteria 83. WHO, Geneva 1989

OCDE. La performance environnementale de l'agriculture dans les pays de l'OCDE depuis 1990. Éditions OCDE, 2008

OPECST. Rapport sur pesticides et santé. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Assemblée nationale, Sénat, 2010, 262 p



# 2

## Expositions aux pesticides

L'exposition professionnelle aux pesticides, présente ou passée, touche en France une population très nombreuse. Aux 5,6 millions de personnes touchant actuellement une prestation de la Mutualité Sociale Agricole (salariés, exploitants, ayants droit dont enfants, retraités) qui est ou a été potentiellement exposée (directement ou indirectement, sur des périodes plus ou moins longue de leur vie), il convient d'ajouter de nombreux autres professionnels tels que les personnes en charge de l'entretien des voiries et voies ferrées, des espaces communaux, des terrains de sports et de loisirs, de la désinsectisation des locaux, de l'hygiène publique ou des soins vétérinaires, les jardiniers et les paysagistes, ou encore les personnes intervenant dans le traitement des bois ou dans la manipulation de bois traités. Les expositions en milieu professionnel interviennent lors de différentes tâches ou circonstances qui seront décrites dans la première partie du chapitre.

Le nombre de personnes concernées par des expositions non professionnelles (jardinage, bricolage, usage domestique, résidence au voisinage de zones traitées par des pesticides...) est encore plus important. La contamination de l'environnement est le résultat de l'ensemble de ces utilisations, professionnelles et domestiques, et l'exposition susceptible de concerner la population générale peut donc provenir de la contamination de différents milieux : le sol avec le dépôt du produit, l'air extérieur et intérieur, l'eau (de surface et souterraine) et l'alimentation (eau, végétaux et animaux) (Afsset, 2010).

Les contaminations empruntent trois voies principales d'exposition (cutanée, orale, et respiratoire) qui seront présentées pour la population agricole et générale.

### Expositions au cours des tâches professionnelles

En milieu professionnel agricole, les circonstances d'exposition aux pesticides ne concernent pas seulement les phases d'épandage du produit, mais aussi de nombreuses tâches depuis l'achat du produit jusqu'à son utilisation et son éventuelle dégradation dans l'environnement. Il est possible de résumer les principales situations à risque en trois phases (Acta et Réseau Agriprotect, 2006).

## **Achat du produit, transport et stockage**

Les produits, généralement présentés sous forme concentrée lors de l'achat, dans des sacs ou des bidons, peuvent contaminer le manutentionnaire, le véhicule de transport (faisant parfois office de véhicule familial) et le lieu de stockage, souvent contigu au domicile familial. Les normes actuelles préconisent le stockage des pesticides dans des locaux spécifiques et fermés. Au cours des phases d'achat, de transport ou de stockage, les contaminations potentielles peuvent résulter de fuites, d'incidents (chute, déchirement des emballages,...), de la souillure du matériel de transport ou d'autres objets, ou des conditions de stockage de produits partiellement utilisés... Certaines évolutions ont eu lieu concernant la mise à disposition des produits commerciaux : contenants plus hermétiques, manutention facilitée, évolution des formulations, cependant ces risques restent présents.

## **Préparation, épandage et nettoyage**

Toute utilisation de pesticide nécessite de manipuler le produit commercial contenant la ou les substances actives concentrées pour généralement le diluer dans l'appareil servant à son application (cuve tractée, pulvérisateur à dos) ou dans une cuve intermédiaire... L'ouverture du contenant peut entraîner des accidents et de fortes contaminations, qu'il s'agisse de produits liquides ou solides. Le versement du produit dans la cuve est aussi une situation délicate pouvant exposer directement l'opérateur (projections, vapeurs, débordement...), ou indirectement en souillant le matériel ou les zones de préparation qui deviennent alors des zones propices à une contamination ultérieure. Une étude menée dans le Calvados lors de l'utilisation d'isoproturon (herbicide utilisé sur les cultures de blé et d'orge) a montré qu'en grandes cultures, environ les trois quarts de la contamination cutanée totale survenaient lors des phases de préparation et de mélange des bouillies d'épandage (Lebailly et coll., 2009). Cette contamination était d'autant plus importante que le nombre de phases de préparation des bouillies était grand, la conception du pulvérisateur mal adaptée, et les incidents techniques nombreux (débordements, débouchage de buses...).

Alors que les phases de préparation ne durent généralement que quelques dizaines de minutes, les phases d'application du produit durent plusieurs heures dans une même journée. La contamination se produit alors en raison du devenir du produit dans la zone traitée, et du contact du travailleur avec diverses surfaces contaminées par le produit. À l'inverse des grandes cultures, les expositions durant la phase d'épandage en viticulture, en arboriculture ou en serres sont généralement supérieures à celles pendant les phases de préparation (Baldi et coll., 2006). Le type de matériel utilisé est également une variable importante dans le degré de contamination de l'opérateur (Tielemans

et coll., 2007). Certaines activités connexes, comme le déploiement des rampes, le débouchage de buses, ou des interventions lors de ruptures de tuyaux... peuvent entraîner des expositions majeures.

Enfin, la phase de nettoyage du matériel après l'utilisation entraîne également des contaminations importantes. Après vidange du fond de cuve, qui peut souiller l'aire de lavage, l'activité de nettoyage s'accompagne de projections d'eau contenant encore la substance active et contraint l'opérateur à un contact direct avec le matériel souillé.

D'autres manipulations engendrent également des contaminations potentielles comme par exemple, une mise en sac de semences traitées.

La part des différentes phases de travail mentionnées ci-dessus dans la contamination de l'utilisateur est difficile à évaluer car elle dépend de nombreux paramètres : type de cultures traitées, le matériel, l'organisation du travail sur l'exploitation, l'expérience de l'utilisateur... L'appréciation des niveaux d'exposition lors de ces tâches et la connaissance de leurs déterminants nécessitent la réalisation d'études de terrain.

## Tâches de ré-entrée dans les cultures

Les pesticides épandus restent présents sur les végétaux, le sol, le matériel (Ramwell et coll., 2005) ou les bâtiments durant un temps plus ou moins long selon la rémanence de la matière active dans les différents milieux et des conditions météorologiques dans les heures et jours qui suivent le traitement. La réglementation française a défini par un arrêté du 12 septembre 2006 des délais de ré-entrée (travail sur zones traitées) variables en fonction des matières actives utilisées (tableau 2.1).

**Tableau 2.1 : Délais de ré-entrée dans un espace traité, définis par l'arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques**

Phrases de risque (au moins une des)	Délais de ré-entrée
Aucune	6 heures en milieu aéré 8 heures dans des locaux fermés (ex : serres)
R36 R38 R41	24 heures
R42 R43	48 heures

R36 : irritant pour les yeux ; R38 : irritant pour la peau ; R41 : risques de lésions oculaires graves ; R42 : peut entraîner une sensibilisation par inhalation ; R43 : peut entraîner une sensibilisation par contact de la peau

Cependant, ces délais, essentiellement basés sur l'observation d'effets aigus (respiratoires, cutanés) n'intègrent pas les éventuels effets chroniques liés à des expositions cumulées à ces substances. Une étude menée dans les serres

au Canada, a montré que les travailleurs ré-entrant dans les cultures étaient exposés de façon non négligeable aux pesticides (Samuel et coll., 2002). Les personnes effectuant des tâches au contact de cultures préalablement traitées par des pesticides (taille, récolte...) n'ont généralement pas conscience de leurs expositions et du risque potentiel associé à ces expositions. Ils méconnaissent les substances utilisées préalablement aux tâches qu'ils effectuent. De ce fait, ils ne portent le plus souvent aucun équipement de protection individuel (EPI).

### **Moyens et équipements de protection pour la réduction des expositions professionnelles**

L'utilisation d'EPI lors des tâches exposantes est largement recommandée par les préventeurs depuis de nombreuses années ; il peut s'agir de gants, combinaisons, masques, bottes... Si ces équipements sont censés protéger l'utilisateur en formant une barrière entre les pesticides et le corps humain, plusieurs études ont montré que leur port n'assurait pas toujours pleinement ce rôle. Ainsi, en serres, il a été montré de réelles expositions cutanées aux pesticides même lors du port de gants (Lander et coll., 1992). De même, dans une étude en milieu viticole en France (Pestexpo) (Baldi et coll., 2006 et 2012 ; Lebailly et coll., 2009), l'étendue des niveaux d'exposition entre travailleurs protégés par une combinaison et non protégés montrait de larges recouvrements, suggérant une efficacité limitée des équipements de protection individuelle. Ceci pourrait s'expliquer, en partie, par une contamination préalable des combinaisons lors des traitements successifs réalisés au cours d'une saison. Le port d'un ou de plusieurs EPI engendre pour le travailleur un sentiment de protection efficace. Se sachant protégé, il peut alors être amené à prendre des risques supplémentaires. À l'inverse, des travailleurs ne portant pas ces équipements peuvent avoir développé des savoir-faire de prudence (Garrigou et coll., 2008), ce qui pourrait expliquer des niveaux de contamination plus faibles que chez des personnes protégées. Suite à une note d'alerte relative à l'inefficacité des combinaisons de protection portées par des salariés à l'occasion de traitements phytosanitaires, rédigée par deux scientifiques de l'université de Bordeaux, la Direction générale du travail a saisi l'Anses pour dresser un constat objectif de l'efficacité de la protection chimique des combinaisons dites de type 3 et de type 4 (c'est-à-dire les combinaisons étanches aux liquides ou aux pulvérisations) au travers d'essais de laboratoire. Une première campagne d'essais de conformité de ces tenues a été réalisée. Une deuxième phase d'essais comprend des tests de résistance à la perméation. L'ensemble de ces résultats et des recommandations de l'agence sont attendus au cours de l'année 2013. À ce jour, l'absence de protection suffisante de certains EPI ou leur non adaptation aux réalités de terrain rend complexe le message apporté aux applicateurs. Il faut noter par ailleurs que certaines situations de travail sont difficilement compatibles

avec le port d'EPI comme les activités ayant lieu pendant de fortes chaleurs et/ou de forts taux d'humidité (c'est le cas par exemple dans les Dom/Tom). De plus, l'image renvoyée par un agriculteur revêtu d'une protection intégrale est généralement perçue négativement par la population et est en elle-même un frein à l'usage systématique des EPI.

Certains tracteurs sont équipés de cabines destinées à isoler l'opérateur au cours des traitements. Toutefois, la conception même de ces machines peut conduire à de mauvais résultats sur le terrain. Une étude d'ergotoxicologie en viticulture sur une dizaine de tracteurs équipés de cabines et utilisés lors de traitements, a montré que toutes étaient volontairement ouvertes (Mohammed-Brahim, 1996). Le produit utilisé recouvrait les vitres des cabines, obligeant les opérateurs à les ouvrir pour visualiser leur cheminement. D'autres études (Grimbuhler et coll., 2009) ont montré que ces cabines, même fenêtres fermées, étaient rarement étanches : elles présentent parfois des ouvertures importantes réalisées pour faciliter l'accès à certaines commandes techniques du tracteur. Il a été également montré que les filtres sont parfois peu efficaces et rarement renouvelés. La conception du matériel agricole (tracteurs, pulvérisateurs...) doit donc prendre en compte, non seulement l'intérêt technico-économique des exploitations agricoles ou des entreprises spécialisées (rapidité des interventions, coût d'exploitation...), mais aussi, de manière plus approfondie, la protection de l'utilisateur : commandes du pulvérisateur accessibles dans la cabine, filtres et joints efficaces, accès aux cuves pour le remplissage facilité, capteur de remplissage... Ces éléments techniques doivent être pris dans leur ensemble et confrontés aux réalités organisationnelles de l'activité agricole associant les fabricants, les professionnels de la santé agricole, les ergonomes, les agronomes...

Les contaminations lors des phases de réentrée ou suite au contact avec des surfaces souillées restent largement méconnues des utilisateurs et n'ont pas bénéficié à ce jour de programme de prévention ou de recommandation spécifique en dehors de la réglementation sur les délais de réentrée citée plus haut.

## Sources et modalités d'exposition aux pesticides en population générale

Diverses études ont mis en avant l'alimentation, la proximité du lieu de résidence avec un champ agricole, l'utilisation à domicile ou encore l'apport au domicile de résidus de pesticides par les personnes exposées professionnellement (Bouvier et coll., 2005) comme des activités ou des situations potentielles d'exposition. Par exemple, un contact avec des résidus présents dans les poussières des logements (ou l'ingestion des poussières lors du comportement main-bouche des enfants), avec des animaux domestiques traités par

des antiparasitaires, ou encore avec les vêtements contaminés lors d'un traitement sont des situations potentiellement exposantes.

La contamination des aliments ou de l'eau de boissons par des résidus de pesticides est bien établie et participe à l'exposition de la population générale. En France métropolitaine, en 2007, la présence de pesticides dans l'eau (rivières, nappes) est généralisée : 91 % des points de contrôle des cours d'eau et 59 % des points de contrôle des eaux souterraines présentent des traces de pesticides (Commissariat général au développement durable, 2010). Les réglementations européenne (Directive 98/83/E relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine) et française (article R.1321-2 du Code de la Santé Publique et arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine) fixent à 0,1 µg/l la concentration maximale pour chaque pesticide<sup>18</sup> et à 0,5 µg/l la concentration maximale de l'ensemble des pesticides. Environ 18 % des points de contrôle des eaux de surface et 3,8 % des eaux souterraines ne respectent pas le taux maximal de 0,5 µg/l de pesticides. Globalement, les régions les plus touchées sont les zones viticoles et des grandes cultures céréalières. Les substances les plus fréquemment rencontrées aussi bien dans les cours d'eau que dans les eaux souterraines sont, dans la quasi-totalité des cas, des herbicides. Le pesticide le plus souvent retrouvé est l'atrazine ou son principal métabolite l'atrazine déséthyl. Ce pesticide très utilisé pour le désherbage du maïs (utilisation quasi systématique) est interdit depuis septembre 2003 (Miquel, 2003). Sa rémanence relativement longue notamment dans le compartiment aquatique et sa recherche régulière dans les différents points de contrôle expliquent ces résultats. Notons que le nombre de pesticides mesurés diffère de manière importante d'un point à l'autre. Par exemple, pour les eaux souterraines, sur un total de 1 963 stations d'observation, 199 ont mesuré entre 300 et 400 substances en 2007, et 266 en ont mesuré entre 10 et 50 (Commissariat général au développement durable, 2010). La présence de pesticides dans l'eau à une concentration supérieure à la norme conduit très souvent à des mesures correctives, comme le filtrage sur charbon actif, permettant la distribution d'eau potable conforme aux normes en vigueur.

Le dernier état des lieux de la conformité des eaux distribuées vis-à-vis des pesticides, réalisé par la Direction Générale de la Santé (DGS) du Ministère chargé de la Santé, en liaison avec les Agences régionales de santé montre qu'en 2010, 96,0 % de la population, soit 60,5 millions d'habitants, ont été alimentés par de l'eau en permanence conforme aux limites de qualité. Pour 2,51 millions d'habitants (soit moins de 4 % de la population française), l'eau du robinet a été au moins une fois non conforme au cours de l'année 2010.

---

18. A l'exception des substances aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquelles la limite de qualité est fixée à 0,03 µg/l par substance active.

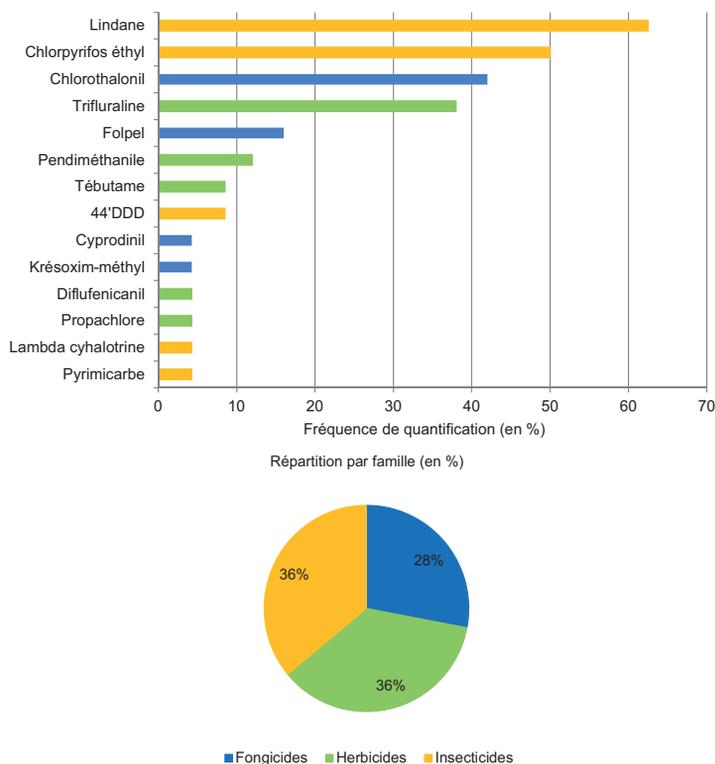
Dans la plupart de ces cas de non-conformité, les dépassements des limites de qualité ont été limités et n'ont jamais dépassé la valeur sanitaire maximale<sup>19</sup>. Seulement 10 306 habitants ont été concernés par des restrictions de consommation. L'atrazine et ses métabolites (notamment l'atrazine-deséthyl) sont principalement à l'origine des dépassements de la limite de qualité de l'eau potable. Depuis plus de 10 ans, les restrictions d'utilisation de l'eau du robinet pour les usages alimentaires à cause de la présence de pesticides sont en constante diminution.

Dans le cadre de l'Étude de l'Alimentation Totale française (EAT2-2006-2010) visant à surveiller l'exposition alimentaire des populations à des substances d'intérêt en termes de santé publique, 283 pesticides ont été recherchés (comme pyrimiphos-méthyl, parathion, diméthoate...). Au terme de cette étude, l'Anses ne signale aucun dépassement de la valeur toxicologique de référence (VTR) pour les substances analysées (Anses, 2011). Très récemment, l'étude Sapotille a permis de caractériser l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides de la population antillaise (Anses, 2012). Malgré des méthodologies différentes, ces résultats sont relativement proches de ceux observés dans l'étude d'alimentation totale (EAT2).

Plusieurs études suggèrent que les pesticides utilisés en agriculture et volatilisés dans l'atmosphère contaminent l'environnement et peuvent être par conséquent, une source importante d'exposition des populations habitant à proximité de zones agricoles ou même à de grandes distances (Teil et coll., 2004). En France, l'Ineris (2008) a analysé l'ensemble des mesures réalisées par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) entre 2000 et 2006. Il a montré une importante saisonnalité avec une présence de pesticides dans l'air plus faible en hiver, et plus forte au printemps et en arrière-saison. Ces résultats montrent un lien important entre les activités d'épandage agricole et la présence de pesticides dans l'air extérieur. À titre d'illustration, des mesures de pesticides dans l'air ambiant ont été réalisées en Région Rhône-Alpes en zone arboricole dans le parc naturel régional du Pilat sur la campagne agricole 2008-2009 (AMPASEL, ASCOPARG, 2010). Le site de mesure était situé au centre d'un village à au moins 250 mètres des premières parcelles. Des cultures de céréales et de la viticulture sont également présentes sur la zone. L'étude s'est intéressée à 85 substances actives d'intérêt. Le glyphosate et les produits soufrés et cuivrés n'ont pas été pris en compte pour des raisons de limites techniques du laboratoire d'analyse. Les résultats des 25 prélèvements répartis sur l'année montrent la présence quantifiable au moins une fois dans l'air de 14 substances actives :

---

19. Concentration qui n'entraîne, sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances, aucun effet néfaste pour la santé, en cas d'ingestion pendant la vie entière d'une eau contenant un pesticide à une concentration inférieure ou égale à cette valeur



**Figure 2.1 : Répartition par famille et classement par fréquence de quantification des substances quantifiées au moins une fois sur le site Pilat (arboriculture). Source : AMPASEL, ASCOPARG (2010)**

Le lindane, organochloré persistant interdit depuis 1998, est la substance retrouvée le plus grand nombre de fois. Cette présence est attribuée à une re-volatilisation depuis les sols ou les boiseries, ou à des apports d'autres pays. Le 44'DDD, un dérivé du DDT, est également retrouvé mais dans une moindre mesure. Le DDT a été interdit en 1974.

Les insecticides sont quantifiés principalement entre les mois de mai et août. Excepté le lindane et le 44'DDD qui sont interdits, les autres insecticides mesurés sont des substances habituellement utilisées en arboriculture sur le secteur : chlorpyrifos-éthyl, pyrimicarbe.

Les herbicides recensés comme utilisés dans le secteur sur les pommiers (2,4D, oryzalin et propyzamide) n'ont pas été retrouvés dans l'air du site de mesure. À l'inverse, on note la présence d'autres substances généralement utilisées dans les cultures céréalières : trifluraline, tébutame, propachlore, pendiméthaline et diflufénicanil. Les faibles concentrations mesurées indiqueraient que ces substances proviennent de sites lointains.

Concernant les fongicides quantifiés le folpel est mesuré à des valeurs particulièrement importantes, jusqu'à 53,5 ng.m<sup>-3</sup>. Bien qu'homologuée, cette substance n'est pas utilisée sur les pommes et les poires dans ce secteur. Elle proviendrait du traitement des vignes. De même, la présence du chlorotalonil, non homologué en arboriculture, serait due à son usage sur d'autres cultures (blé). Les deux autres fongicides quantifiés, le krésoxym-méthyl et le cyprodinil sont les seuls à être utilisés sur les pommiers. La présence des fongicides dans l'air est constatée entre les mois de mai et de juillet. Les auteurs indiquent que le thirame et le captane, fongicides les plus utilisés sur les pommiers (en tonnage), ne sont pas quantifiés dans l'air du site de mesure. Le thirame présente un rendement d'extraction faible ce qui pourrait engendrer une sous-estimation.

De manière générale, les limites techniques des mesures (méthodes de prélèvement, rendement d'extraction, limites de détection et de quantification) couplées à la méconnaissance des effets potentiels sur la santé des niveaux des différentes substances mesurées (absence de valeur seuil réglementaire) rendent les interprétations de ces mesures délicates. Elles permettent cependant de constater la présence de certains pesticides pourtant interdits depuis de nombreuses années, de pesticides utilisés sur d'autres cultures que les pommes et appliqués sur des sites assez éloignés et de constater une évolution temporelle des concentrations avec des pics au printemps et au début de l'été.

L'utilisation de pesticides à domicile apparaît aussi comme une source non négligeable d'exposition. Des concentrations plus élevées de pesticides sont retrouvées dans les poussières des résidences (Colt et coll., 2004 ; Quirós-Alcalá et coll., 2011) et dans les urines d'adultes (Kieszak et coll., 2002) lorsque des utilisations à domicile de pesticides ont été déclarées. En zone urbaine à New York, des niveaux plus élevés de pesticides dans l'air intérieur ou l'air exhalé ont été mesurés parmi des femmes ayant déclaré une utilisation de pesticides sous forme de spray/bombe comparées à celles n'ayant déclaré aucune utilisation (Whyatt et coll., 2003 et 2007 ; Williams et coll., 2008).

Une source potentielle d'exposition aux pesticides également évoquée est l'apport sur le lieu de résidence par les occupants utilisant des pesticides au travail comme les agriculteurs. Gunier et coll. (2011) ont rapporté une association positive entre le niveau de chlorpyrifos dans les poussières de l'habitat et la présence d'un occupant travaillant en tant qu'ouvrier agricole. Curl et coll. (2002) ont observé une corrélation positive entre les niveaux urinaires des métabolites de l'azinphos-méthyl (organophosphoré) des enfants et ceux de leurs parents agriculteurs et avec les niveaux d'azinphos-méthyl dans les poussières.

## Voies d'exposition aux pesticides

Qu'il s'agisse d'activités professionnelles ou non, les contaminations aux pesticides, c'est-à-dire l'introduction des substances dans le corps, ont lieu selon trois voies d'exposition : la voie cutanée (et oculaire), la voie digestive (ou orale) et la voie respiratoire.

### Voie d'exposition cutanée

Les études d'exposition en champ ont démontré de longue date qu'en milieu professionnel, la principale voie d'exposition est l'exposition cutanée. Ainsi dès 1962, l'exposition cutanée au DDT durant le traitement des pommes était évaluée à 271 mg/homme/heure et l'exposition respiratoire à 0,12 mg/homme/heure (Durham et Wolfe, 1962). Ultérieurement, une étude comparant les expositions lors de traitements par les pesticides en milieu ouvert a montré que l'exposition cutanée était, au moins, cent fois supérieure à l'exposition par inhalation (Bonsall, 1985). De même, une étude mesurant les expositions aux organophosphorés et aux pyréthrinoïdes de synthèse (des insecticides) dans des plantations de tomates sous serre (Adamis et coll., 1985), a confirmé l'importance de l'exposition cutanée. Cette exposition n'était pas homogène selon les zones du corps et dépendait notamment des tâches effectuées. Les applicateurs présentaient une contamination sur les mains, les bras et les jambes, dont l'importance dépendait de la méthode d'application des pesticides. Les autres travailleurs étaient exposés (par les taches de ré-entrées) principalement sur les mains et dans une moindre mesure sur les jambes.

Différentes méthodes ont été proposées pour évaluer les expositions aux pesticides lors de leur application en agriculture (OECD, 2002). La plus simple, semi-quantitative, consiste à utiliser des produits fluorescents ou des colorants mélangés aux pesticides afin de visualiser les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles. Cette méthode, très visuelle car couplée à des analyses d'images, a pu être utilisée à des fins de sensibilisation et de prévention, (Fenske et coll., 1986 ; Fenske, 1990).

Les méthodes de mesure utilisant des patchs (principalement des tissus ou matières absorbantes composés de coton ou d'alpha-cellulose) répartis sur le corps ou sur les vêtements de travail, permettent une estimation quantitative de la contamination externe cutanée des opérateurs. En respectant un protocole adéquat, les quantités de pesticides déposées sur ces patchs après l'activité agricole étudiée sont mesurées en laboratoire. Cette méthode permet, entre autres, de comparer les expositions selon les différentes zones corporelles, de mettre en évidence la capacité, ou non, des EPI à diminuer les risques d'exposition à différentes substances, ou bien encore de comparer les matériels d'épandage ou les méthodes de travail. Pour évaluer l'exposition totale, il est cependant nécessaire de procéder à des extrapolations basées sur les surfaces

des différentes zones du corps. Des différences significatives d'exposition selon les zones anatomiques ont été relevées, ainsi qu'une hétérogénéité des mesures selon les individus d'un même groupe de travailleurs (Fenske, 1990). Le recours à des combinaisons intégrales est la seconde méthode qui permet la quantification de la contamination externe. Le vêtement est généralement découpé selon les différentes parties du corps afin d'obtenir des analyses selon les zones anatomiques. L'exposition des mains peut être estimée après lavage avec différents solvants (eau seule ou additionné de tiers solvants type isopropanol, tensioactifs...) ou gants en coton.

Ces mesures d'exposition donnent une bonne estimation de la contamination externe des opérateurs. Mais elles ne peuvent refléter les propriétés de rétention de la peau qui dépendent d'une part des caractéristiques physico-chimiques des pesticides et d'autre part des caractéristiques individuelles (sudation, dilatation des vaisseaux sanguins par fortes chaleurs...). Elles ne prennent pas en compte les caractéristiques d'absorption des matières actives par la peau. Des indices caractérisant l'absorption dermique selon le type de pesticides peuvent être utilisés pour déterminer une dose de contamination interne.

Cette voie d'exposition est également pertinente pour les utilisations domestiques (jardinage, domicile...).

### Voie d'exposition orale

En milieu professionnel, l'exposition par voie digestive peut être liée au fait de manger, de boire ou de fumer avec des mains contaminées. Elle peut également se produire chez les sujets onychophages. Par ailleurs, certaines interventions telles que le débouchage de buse en soufflant directement dans le matériel défectueux et le non respect des règles d'hygiène (lavage après les traitements, lavage des gants avant de les enlever...) peuvent entraîner également un risque de contaminations par voie orale. Si ces événements peuvent contribuer de manière non négligeable aux expositions totales aux pesticides (Cherrie et coll., 2006), ils sont en revanche difficiles à estimer au niveau des populations en raison de la grande variabilité individuelle de ces pratiques.

En population générale, en revanche, la voie orale est habituellement considérée comme la voie d'exposition la plus importante même si la part respective des différentes voies d'exposition est encore incertaine (Pang et coll., 2002 ; Clayton et coll., 2003 ; Morgan et coll., 2005). Elle est due à l'ingestion d'aliments ou de boissons contenant des résidus de pesticides.

Une étude dans le Maryland, réalisée à partir de la *National Human Exposure Assessment Survey*, a rapporté une corrélation positive entre les niveaux de chlorpyrifos (insecticide organophosphoré) dans les aliments et les niveaux

urinaires de TCPy (3,5,6-trichloro-2-pyridinol, principal métabolite du chlorpyrifos et du méthyl-chlorpyrifos) chez les enfants (Macintosh et coll., 2001). Également aux États-Unis (Curl et coll., 2003 ; Lu et coll., 2006), une diminution du niveau de métabolites d'insecticides organophosphorés a été observée dans les urines d'enfants avec un régime alimentaire constitué d'aliments d'origine biologique comparé à un régime alimentaire classique.

L'utilisation des pesticides organochlorés a pratiquement disparu en France dans les usages agricoles et domestiques en raison de leur toxicité potentielle et de leur grande persistance. La plupart des molécules correspondantes a été bannie en Europe, et plusieurs font partie des substances bannies au niveau international par la convention de Stockholm. Cependant, certaines molécules comme le DDT continuent d'être utilisées dans le cadre d'usages spécifiques (comme la lutte anti-malaria) dans certaines régions du monde. Compte tenu de la bioaccumulation de ces molécules dans les graisses animales, l'exposition actuelle de la population générale en Europe est essentiellement d'origine alimentaire *via* la consommation de poissons, viandes, lait et produits laitiers (Anses, 2011 ; Gasull et coll., 2011).

### **Voie d'exposition respiratoire**

En milieu professionnel, l'exposition aux pesticides par inhalation concerne plus particulièrement certaines conditions spécifiques, comme l'usage de la fumigation, la préparation ou l'application dans les milieux fermés (serres, silos, bâtiment d'élevage...). Il a été calculé que l'exposition respiratoire représentait de 7 à 9 % de l'exposition totale chez des applicateurs de Fosétyl-Aluminium (un fongicide) dans des serres, une part qui ne peut être considérée comme négligeable (Fenske et coll., 1987). Certaines formulations, telles que les poudres, sont également plus susceptibles de se disperser par voie aérienne et de pénétrer dans l'arbre bronchique. Ceci peut notamment se produire lors des phases de préparation. La mesure des expositions par voie respiratoire est difficile à mettre en œuvre. Elle nécessite d'évaluer la fraction respirable, c'est-à-dire l'ensemble des éléments susceptibles d'être entraînés dans le nez ou la bouche, sachant qu'une partie atteindra effectivement les alvéoles pulmonaires (et circulera ensuite rapidement dans le système sanguin) et qu'une autre sera conservée dans les voies aériennes supérieures ou ingérée (Vincent et Mark, 1987). Du type de pesticide considéré dépendra le type de matériel de mesure : filtres et matériaux absorbants (cellulose, charbon actif, résines)... Enfin, les caractéristiques individuelles sont susceptibles de moduler les expositions respiratoires : taux de ventilation, capacité à l'effort physique...

En population générale, il est difficile de connaître précisément les niveaux d'exposition liés aux pesticides présents dans le compartiment aérien. Il n'existe pas de recueil systématique et exhaustif des pesticides présents dans l'air. Il n'existe pas non plus de valeur réglementaire concernant les

concentrations en pesticides dans l'air extérieur. Cette voie d'exposition est relativement peu étudiée, pourtant l'exposition à proximité des lieux d'épandage est considérée comme non négligeable (InVS, 2006). Dans des familles d'agriculteurs, des niveaux plus élevés de résidus de pesticides dans les poussières de maison (Lu et coll., 2000 ; Fenske et coll., 2002 ; Quandt et coll., 2004) et/ou dans les urines d'enfants (Loewenherz et coll., 1997 ; Lu et coll., 2000) ont été retrouvés dans les résidences les plus proches de zones agricoles. Ward et coll. (2006), en Iowa, ont par exemple montré une relation directe entre la probabilité de détecter un ou plusieurs herbicides agricoles dans les poussières de l'habitat et la superficie de cultures de maïs et de soja dans un rayon de 750 m autour du lieu de résidence. De même en Californie, deux études (Harnly et coll., 2009 ; Gunier et coll., 2011) ont mis en évidence une association positive entre les niveaux de pesticides dans les poussières de maison et les mesures d'exposition aux pesticides agricoles basées sur la superficie de champs agricoles et/ou les quantités de pesticides utilisés sur les champs autour du lieu de résidence.

Le programme Expope (Laboratoire d'hygiène et de santé publique Paris V et Ineris) a mesuré entre 2001 et 2004 l'exposition non alimentaire aux pesticides chez 41 adultes et 130 enfants. Des mesures dans l'air intérieur, les poussières, dans les urines et sur les mains ont été effectuées. Les résultats montrent de très faibles corrélations entre les mesures environnementales et le dosage urinaire des pesticides, les auteurs suggérant une plus grande importance de la voie d'exposition alimentaire par rapport à la voie respiratoire pour la population générale.

## Niveau d'imprégnation des populations

Le dosage des substances actives ou de leurs métabolites dans une matrice biologique (sang, urine...) vise à disposer d'une estimation de l'exposition intégrant l'ensemble des voies de contamination. Sous réserve que la matrice biologique employée soit adaptée aux caractéristiques cinétiques et métaboliques de la substance à doser, on admet que la concentration d'une substance dans cette matrice, est un indicateur de la charge corporelle de la substance à un instant donné. La pertinence d'une mesure ponctuelle est conditionnée par la demi-vie de la substance dans la matrice considérée, et par les circonstances temporelles de l'exposition, y compris la fréquence. Par exemple, la mesure de l'exposition professionnelle à une substance à demi-vie courte excrétée par les urines sera pertinente si elle est effectuée en fin de poste de travail et/ou de période de travail exposant à la substance considérée. Dans le cas d'une exposition environnementale (hors contexte professionnel) et pour une substance toujours à courte durée de vie et excrétée par les urines, une mesure ponctuelle n'est pertinente que si l'on assume une exposition quotidienne ou régulière. Pour des substances à durée de vie prolongée, la

pertinence de la mesure ponctuelle dépendra de la demi-vie mais aussi de la fréquence d'exposition.

Ce type de mesures a été réalisé dans le cadre de programmes de surveillance des populations, dans certaines campagnes de prévention ou d'études épidémiologiques à visée étiologique.

Aux États-Unis, le programme national de surveillance de la santé et de l'alimentation (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) a recueilli des urines dans un échantillon de la population générale sur la période 1999-2004 afin de mesurer 6 dialkylphosphates (DAP), métabolites communs à de nombreux insecticides organophosphorés (Barr et coll., 2011). Sur la période 2003-2004, le DMTP (diméthylthiophosphate) est le DAP le plus souvent détecté avec une moyenne de 2,3 µg/l. Les résultats montrent une diminution de l'exposition aux organophosphorés entre les trois enquêtes (entre 1999 et 2004) ; les populations d'adolescentes et de personnes âgées sont les plus exposées aux organophosphorés.

Dans l'esprit des conclusions de la Conférence européenne sur la biosurveillance humaine organisée à Paris en novembre 2008<sup>20</sup>, plusieurs programmes nationaux de biosurveillance ont été mis en place en Europe incluant l'étude des expositions aux pesticides (BEH, 2009). En France, l'InVS, en charge de ce programme, a mis en place une étude sur l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement (Fréry et coll., 2011), avec un volet qui inclut les expositions aux pesticides. Des mesures de concentrations sériques et urinaires (molécules mères et métabolites) ont été réalisées pour trois familles d'insecticides : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoïdes. Les premiers résultats (Fréry et coll., 2010) montrent que les organochlorés (HCB,  $\alpha$ HCH,  $\beta$ HCH,  $\gamma$ HCH (lindane), DDT, DDE), sont présents chez l'ensemble des sujets de l'étude ou presque à l'exception du lindane, détecté chez 7 % des individus. Les métabolites dialkylphosphates (DAP, 6 métabolites mesurés) ont été retrouvés dans plus de 90 % des échantillons urinaires et les métabolites des pesticides pyréthrinoïdes (5 métabolites mesurés) ont été retrouvés dans plus de 80 % des échantillons.

En Bretagne, une région à forte activité agricole, la cohorte Pélagie avait pour objectif d'évaluer le niveau d'imprégnation des femmes enceintes aux pesticides et leur impact potentiel sur le fœtus et son développement (Chevrier et coll., 2009). Les pesticides étudiés sont des herbicides de la famille des triazines (atrazine, simazine,...) et des insecticides organophosphorés d'usage agricole ou non agricole. Les résultats indiquent la présence de traces de pesticides dans la majorité des urines des femmes enceintes (44 molécules ont été quantifiées et retrouvées dans 1 à 84 % des échantillons). Les 10 molécules les plus fréquentes sont des insecticides organophosphorés. Des traces d'atrazine

(molécules mère et métabolites) sont retrouvées dans les prélèvements d'une minorité de femmes (5 %), reflétant la persistance environnementale de ses produits de dégradation.

En Guadeloupe, dans le cadre d'études épidémiologiques destinées à caractériser l'impact sanitaire des pesticides organochlorés, des données ont été colligées auprès de différentes sous-populations. Qu'il s'agisse d'hommes adultes (20 à 90 ans), de femmes en âge de se reproduire (17 à 46 ans) ou de nouveau-nés, le chlordécone est apparu comme le pesticide organochloré le plus fréquemment détecté dans le sang (jusqu'à 90 % chez des hommes adultes) et aux concentrations les plus élevées (jusqu'à 104 µg/l) (Guldner et coll., 2011). La pollution des sols par le chlordécone (conséquence de son emploi pour lutter contre le charançon du bananier) est à l'origine de la contamination de nombreuses denrées alimentaires locales animales et végétales, expliquant la contamination de la population dans son ensemble. Bien que ce pesticide ne soit plus employé depuis 1993, les anciens travailleurs de la banane ayant été en contact professionnel avec le chlordécone, présentent de nos jours les concentrations plasmatiques les plus élevées. Cela témoigne du caractère persistant de ce pesticide dans l'organisme.

Citons également une étude américaine, menée dans l'Iowa sur une population issue de l'*Agricultural Health Study*, qui a comparé les taux urinaires des métabolites de l'atrazine, du métolachlore, du glyphosate et du chlorpyrifos chez les enfants et les parents agriculteurs ou non (Cuwin et coll., 2007). Les niveaux d'atrazine sont plus élevés chez les parents agriculteurs et leurs enfants comparés à ceux chez les non agriculteurs. Les concentrations de chlorpyrifos sont également plus élevées chez les agriculteurs que chez les non agriculteurs alors que les concentrations de métolachlore et de glyphosate sont similaires dans les deux populations. Concernant les enfants d'agriculteurs, ils ne présentent pas des taux significativement plus élevés de métolachlore, chlorpyrifos et glyphosate, mais cette augmentation est significative pour l'atrazine et le chlorpyrifos quand leur père a manipulé ces pesticides avant les prélèvements.

**En conclusion**, les risques d'exposition liés à l'utilisation des pesticides en milieu agricole concernent plusieurs situations au cours des tâches professionnelles (stockage, préparation, épandage, et nettoyage des cuves...). Les phases de risque d'exposition liées à l'usage des pesticides sont similaires dans les autres milieux professionnels (dératissage, traitement des espaces verts, des voiries...). En milieu agricole, les tâches de ré-entrées dans les champs traités ou de contact avec des surfaces contaminées sont des situations exposantes qu'il faut davantage prendre en compte et étudier. Pour ces tâches, la conscience du risque est faible (peu ou pas d'informations sur les produits utilisés) et est accompagnée d'une absence de port d'équipement de protection. En population générale, l'exposition provient à la fois de produits à usage professionnel (agricole ou d'autres secteurs) dont les résidus contaminent l'eau, l'air ou les

aliments, mais aussi de produits utilisés par les particuliers dans le domicile, dans le jardin, ou sur les animaux domestiques. La contamination de l'homme par les pesticides passe par trois voies d'exposition (cutanée, orale, et respiratoire). En milieu agricole, l'exposition cutanée aux pesticides est considérée comme la voie majeure de pénétration des pesticides. Dans la population générale, il est généralement admis que la voie d'exposition alimentaire est la voie d'exposition prédominante mais les autres voies de contamination, l'exposition par diffusion aérienne lors d'usages à domicile ou résultant de la volatilisation et du transport de pesticides utilisés en zones agricoles sont encore trop peu étudiées.

## BIBLIOGRAPHIE

ACTA, RÉSEAU AGRIPROTECT. Grille d'identification des sources d'exposition aux produits phytopharmaceutiques (incidents, dysfonctionnement) et des solutions pour minimiser le risque pour le manipulateur. 2006

ADAMIS Z, ANTAL A, FUZESI I, MOLNAR J, NAGY L, SUSAN M. Occupational exposure to organophosphorus insecticides and synthetic pyrethroid. *Int Arch Occup Environ Health* 1985, **56** : 299-305

AMPASEL, ASCOPARG. Suivi des pesticides dans l'air ambiant. Mesures réalisées en 2008-2009 en zone arboricole dans le Pilat (42) et dans le parc national des Ecrins (38). 2010

ANSES. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 2 Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques Avis de l'Anses Rapport d'expertise. 2011

ANSES. Evaluation de l'exposition alimentaire aux pesticides de la population antillaise - Etude Sapotille. Rapport d'étude scientifique de l'Anses, 2012

BALDI I, LEBAILLY P, JEAN S, ROUGETET L, DULAURENT S, MARQUET P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006, **16** : 115-124

BALDI I, LEBAILLY P, RONDEAU V, BOUCHART V, BLANC-LAPIERRE A, et coll. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012, **22** : 593-600

BARR DB, WONG LY, BRAVO R, WEERASEKERA G, ODETOKUN M, et coll. Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3063-3098

BEH. Biosurveillance humaine et santé environnementale. Hors-série, 16 juin 2009

BONSALL JL. Measurement of occupational exposure to pesticides. In : Occupational Hazards of Pesticide Use. TURNBULL GJ (ed). Taylor and Francis, London, 1985

BOUVIER G, SETA N, VIGOUROUS-VILLARD A, BLANCHARD O, MOMAS I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2005, **8** : 485-512

CHEVRIER C, PETIT C, LIMON G, MONFORT C, DURAND G, CORDIER S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *BEH* 2009, Hors-série : 23-27

CHERRIE JW, SEMPLE S, CHRISTOPHER Y, SALEEM A, HUGHSON GW, et coll. How important is inadvertent ingestion of hazardous substances at work? *Ann Occup Hyg* 2006, **50** : 693-704

CLAYTON AC, PELLIZZARI ED, WHITMORE RW, QUACKENBOSS JJ, ADGATE J, SEFTON K. Distributions, associations and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003, **13** : 100-111

COLT JS, LUBIN J, CAMANN D, DAVIS S, CERHAN J, et coll. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004, **14** : 74-83

COMMISSARIAT GÉNÉRAL AU DÉVELOPPEMENT DURABLE. Service de l'observation et des statistiques. Les pesticides dans les milieux aquatiques. Données 2007. *Études & Documents* juillet 2010, **26**

CURL CL, FENSKE RA, ELGETHUN K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 377-382

DGS. Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2010, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, avril 2012. (consulté le 22 février 2013 sur [www.sante.gouv.fr/eau-et-pesticides.html](http://www.sante.gouv.fr/eau-et-pesticides.html))

DURHAM WF, WOLFE HR. Measurement of the exposure of workers to pesticides. *Bull WHO* 1962, **26** : 75-91

FENSKE RA, WONG SM, LEFFINGWELL JT, SPEAR RC. A video imaging technique for assessing dermal exposure. II. Fluorescent tracer testing. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986, **47** : 771-775

FENSKE RA, HAMBURGER SJ, GUYTON CL. Occupational exposure to fosetyl-Al fungicide during spraying of ornamentals in greenhouses. *Arch Environ Contam Toxicol* 1987, **16** : 615-621

FENSKE RA. Nonuniform dermal deposition patterns during occupational exposure to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990, **19** : 332-337

FENSKE RA, LU C, BARR D, NEEDHAM L. Children's exposure to chlorpyrifos and parathion in an agricultural community in central Washington State. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 549-553

FRÉRY N, SAOUDI A, GARNIER R, ZEGHOUN A, FALQ G, GULDNER L. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement. Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Premiers résultats. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, septembre 2010, 12 p. (Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))

FRÉRY N, SAOUDI A, GARNIER R, ZEGHNOUN A, FALQ G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2011, 151 p. (Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))

GARRIGOU A, BALDI I, DUBUC P. Apports de l'ergotoxicologie à l'évaluation de l'efficacité réelle des EPI : de l'analyse de la contamination au processus collectif d'alerte. *Pistes* 2008, **10** (1)

GASULL M, BOSCH DE BASEA M, PUIGDOMÈNECH E, PUMAREGA J, PORTA M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants : a systematic review of all studies conducted in Spain. *Environ Int* 2011, **37** : 1226-1235

GRIMBUHLER S, DENIS A, HUGO E. Performance of agricultural cabs for protection against pesticides, AKAL Postdam, 8 et 9 mars, 2009

GULDNER L, SEURIN S, HÉRAUD F, MULTIGNER L. Exposition de la population antillaise au chlordécone. *BEH* 2011, 3-4-5

GUNIER RB, WARD MH, AIROLA M, BELL EM, COLT J, et coll. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 970-976

HARNLY ME, BRADMAN A, NISHIOKA M, MCKONE TE, SMITH D, et coll. Pesticides in dust from homes in an agricultural area. *Environ Sci Technol* 2009, **43** : 8767-8774

INERIS. Exploitation de la base de données « pesticides ». Rapport final, DRC-08-79914-08782A, Fabrice Marlière, Août 2008

INVS. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles. Bilan et perspectives du programme régional inter-Cire, 2006

KIESZAK SM, NAEHER LP, RUBIN CS, NEEDHAM LL, BACKER L, et coll. Investigation of the relation between self-reported food consumption and household chemical exposures with urinary levels of selected nonpersistent pesticides. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002, **12** : 404-408

LANDER F, PIKE E, HINKE K, BROCK A, NIELSEN JB. Anti-cholinesterase agents uptake during cultivation of greenhouse flowers. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992, **22** : 159-162

LEBAILLY P, BOUCHART V, BALDI I, LECLUSE Y, HEUTTE N, et coll. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg* 2009, **53** : 69-81

LOEWENHERZ C, FENSKE RA, SIMCOX NJ, BELLAMY G, KALMAN D. Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in central Washington State. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 1344-1353

LU C, TOEPEL K, IRISH R, FENSKE RA, BARR DB, BRAVO R. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 260-263

LU C, FENSKE RA, SIMCOX NJ, KALMAN D. Pesticide exposure of children in an agricultural community : evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res* 2000, **84** : 290-302

MACINTOSH DL, KABIRU C, ECHOLS SL, RYAN PB. Dietary exposure to chlorpyrifos and levels of 3,5,6- trichloro-2-pyridinol in urine. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001, **11** : 279-285

MIQUEL G. Rapport sur la qualité de l'eau et de l'assainissement en France. Tome II – Annexes. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. N° 215, tome 2 (2002-2003). 2003 (Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/102-215-2/102-215-21.pdf>)

MOHAMMED-BRAHIM B. Du point de vue du travail ou comment sulfater la vigne autrement : approche ergotoxicologique du traitement phytosanitaire en viticulture. Mémoire de DESS d'ergonomie, Bordeaux, 1996

MORGAN MK, SHELDON LS, CROGHAN CW, JONES PA, ROBERTSON GL, et coll. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2- pyridinol in their everyday environments. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005, **15** : 297-309

OECD. Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural application. OECD Series on Testing and Assessment 2002, No. 9, OECD Publishing

PANG Y, MACINTOSH DL, CAMANN DE, RYAN PB. Analysis of aggregate exposure to chlorpyrifos in the NHEXAS-Maryland investigation. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 235-240

QUANDT SA, ARCURY TA, RAO P, SNIVELY BM, CAMANN DE, et coll. Agricultural and residential pesticides in wipe samples from farmworker family residences in North Carolina and Virginia. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 382-387

QUIRÓS-ALCALÁ L, BRADMAN A, NISHIOKA M, HARNLY ME, HUBBARD A, et coll. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California : an observational measurement study. *Environ Health* 2011, **10** : 19

RAMWELL CT, JOHNSON PD, BOXALL AB, RIMMER DA. Pesticide residues on the external surfaces of field crop sprayers: occupational exposure. *Ann Occup Hyg* 2005, **49** : 345-50

SAMUEL O, ST-LAURENT L, DUMAS P, LANGLOIS É, GINGRAS G. Pesticides en milieu serricole : Caractérisation de l'exposition des travailleurs et évaluation des délais de réentrée. Études et recherches / Rapport R-315, Montréal, IRSST, 2002, 137 p

TEIL MJ, BLANCHARD M, CHEVREUIL M. Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chemosphere* 2004, **55** : 501-514

TIELEMANS E, BRETVELD R, SCHINKEL J, DE JOODE BVW, KROMHOUT H, et coll. Exposure profiles of pesticides among greenhouse workers: implications for epidemiological studies. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007, **17** : 501-509

VINCENT JH, MARK D. Comparison of criteria for defining inspirable aerosol and the development of appropriate samplers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987, **48** : 454-457

WARD MH, LUBIN J, GIGLIERANO J, COLT JS, WOLTER C, et coll. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 893-897

WHYATT RM, BARR DB, CAMANN DE, KINNEY PL, BARR JR, et coll. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 749-756

WHYATT RM, GARFINKEL R, HOEPNER LA, HOLMES D, BORJAS M, et coll. Within- and between-home variability in indoor-air insecticide levels during pregnancy among an inner-city cohort from New York City. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 383-389

WILLIAMS MK, RUNDLE A, HOLMES D, REYES M, HOEPNER LA, et coll. Changes in pest infestation levels, self-reported pesticide use, and permethrin exposure during pregnancy after the 2000-2001 U.S. Environmental Protection Agency restriction of organophosphates. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1681-1688

## 3

## Méthodes et outils de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques

La connaissance des expositions est un élément clé en épidémiologie environnementale et professionnelle. Les études épidémiologiques procèdent par comparaison de groupes : comparaison des expositions de sujets malades et non malades dans les études cas-témoins, comparaison de la fréquence de maladie chez des sujets exposés et non exposés dans les études de cohorte. Quel que soit le schéma d'étude, la validité des résultats obtenus dépendra de la capacité à bien classer les sujets dans les groupes et donc à correctement définir leurs expositions. De plus, l'appréciation de la nature causale des associations étudiées repose sur un faisceau d'arguments parmi lesquels la mise en évidence de relations dose-effet joue un rôle important. Cette mise en évidence nécessite bien évidemment de pouvoir quantifier les expositions afin de déterminer des niveaux de risque en fonction des doses.

Lorsque l'étude s'intéresse à des pathologies à temps de latence long, comme des cancers ou des maladies neurodégénératives, il doit être pris en compte des expositions très anciennes et cumulées au cours du temps, ce qui augmente, sensiblement la diversité des produits potentiellement utilisés. Un mauvais recueil de l'information peut biaiser l'association entre l'exposition et la maladie. Les erreurs de mesure de l'exposition vont engendrer des biais de classement, certains sujets de l'étude pouvant être classés comme exposés alors qu'ils ne le sont pas, et inversement. On parle d'erreurs différentielles lorsque les erreurs d'évaluation diffèrent selon certaines caractéristiques des sujets (par exemple, sujets malades *versus* sujets non malades), et d'erreurs non différentielles lorsque que les erreurs d'évaluation des expositions n'affectent pas un groupe de sujets particuliers. Les conséquences sur les conclusions des études seront alors différentes (InVS et coll., 2006) :

- lorsque les erreurs de classement sont différentielles, le sens du biais (surestimation ou sous-estimation de l'association) est inconnu ;
- lorsqu'elles sont non différentielles, elles conduisent à une sous-estimation de l'association, qui peut être substantielle.

La recherche d'une relation dose-effet ou exposition-réponse rend d'autant plus importante la qualité de ces évaluations et la diminution des biais.

L'objectif des études d'exposition est de caractériser avec le plus de précision possible les groupes de population (exposées *versus* non exposées), les produits, substances, voire molécules en cause, et de quantifier, si possible, cette exposition par une estimation de l'intensité, de la durée et fréquence d'exposition et reconstituer l'historique d'exposition.

## **Difficultés méthodologiques d'une reconstitution historique des expositions aux pesticides**

Si les difficultés liées à la mesure de l'exposition sont communes à l'étude de toutes les nuisances environnementales et professionnelles, un certain nombre de particularités inhérentes à la nature et aux usages des pesticides amplifient ces difficultés.

Parmi les particularités des expositions aux pesticides, on peut citer :

- l'hétérogénéité des activités et pratiques agricoles, liée à la diversité des cultures et élevages présents sur notre territoire et leur évolution au cours des dernières décennies ;
- les variations au cours du temps des produits disponibles sur le marché et de leur préconisation ;
- la multiplicité des matières actives (plus de 1 000 homologuées à ce jour), des associations de matières actives, d'adjuvants, d'impuretés de fabrication, dans les produits commercialisés (plus de 10 000 produits différents) ;
- l'usage concomitant de plusieurs produits dans une même saison de traitement, et d'un nombre encore plus grand au cours d'une vie professionnelle ;
- l'absence de traçabilité ou d'archivage organisé des utilisations ;
- la diversité des pratiques individuelles et entre exploitations (matériels, itinéraires techniques, main d'œuvre...) ;
- la méconnaissance des substances manipulées pour une partie des utilisateurs, en particulier les salariés qui ne sont pas en charge des commandes de produit et de la planification des traitements.

L'exposition peut être appréhendée selon deux approches : l'une directe par des mesures d'échantillons (prélèvements biologiques, contaminations cutanées, mesures dans l'environnement...), l'autre indirecte qui estimera le niveau d'exposition à l'aide d'outils tels que des questionnaires, des systèmes d'informations géographiques, de matrices emploi-expositions... et tentera de reconstituer l'historique de l'exposition.

## Hétérogénéité des produits, des activités, des pratiques agricoles

Les pesticides, principalement de nature minérale jusque dans les années 1950, ont connu à partir du développement de la chimie organique, une progression majeure du tonnage utilisé ainsi qu'une forte diversification en termes de nature de produits. La diversité des molécules s'accompagne d'une hétérogénéité en termes de mécanismes d'action et de toxicité potentielle. Il importe de définir aussi précisément que possible les familles ou les molécules impliquées dans les effets de santé étudiés de manière à argumenter la plausibilité biologique des associations observées et à orienter la prévention vers les molécules responsables des effets.

Mais la reconstitution de l'historique d'utilisation des produits pour un individu donné revêt une grande complexité. À titre d'illustration, le tableau 3.1 présente le dénombrement des spécialités commerciales utilisées par un agriculteur bas-normand au cours de sa vie professionnelle (entre 1964 et 1997). Celui-ci avait traité à partir de 1978 pendant 19 ans, les cultures de blé, maïs, orge et betteraves et avait également appliqué des pesticides sur des prairies, dans la cour et sur les talus. Au total, il a ainsi été amené à utiliser 50 produits commerciaux herbicides, 28 fongicides et 31 insecticides différents, chacun de ces produits comportant 1 à 3 matières actives.

**Tableau 3.1 : Nombre de produits commerciaux pesticides utilisées par un agriculteur bas-normand sur une ferme de polyculture au cours de sa vie professionnelle (Lebailly, communication personnelle)**

Culture	Herbicides	Fongicides	Insecticides	Total
Blé	13	11	13	37
Maïs	10	0	4	14
Orge	12	11	0	23
Betteraves	15	6	14	35

Comme dans beaucoup de pays, il n'est pas gardé en France de mémoire « organisée » de l'utilisation des produits pesticides au cours du temps. Seule la Californie s'est dotée depuis 1990 d'un programme visant à enregistrer de manière exhaustive les utilisations agricoles de pesticides (incluant les élevages), mais aussi les utilisations non agricoles (espaces verts, terrains de golf, voiries...), sur la base d'une déclaration mensuelle obligatoire par les utilisateurs. Les données de cette base, organisée à une échelle géographique fine, sont même directement consultables en ligne<sup>21</sup>.

21. <http://calpip.cdpr.ca.gov/main.cfm>

## **Approches par mesures directes de la contamination externe et interne**

### **Mesures de contamination externe**

Peu d'études ont été développées pour connaître les niveaux d'exposition réels des populations exposées lors de l'utilisation des substances ou après les traitements (contact avec les cultures traitées par exemple). Il s'agit pourtant d'un élément essentiel à la définition de l'exposition au cours de la vie professionnelle et à la recherche de relation dose-effet. Cette démarche nécessite de pouvoir déterminer les paramètres pertinents par rapport au niveau d'exposition.

Dans le cadre des utilisations agricoles, des données de contamination cutanée, associées aux caractéristiques des tâches exposantes existent dans le cadre des modèles utilisés pour l'homologation des substances. Cependant, ces modèles ne représentent pas nécessairement l'ensemble des pratiques agricoles, ni des cultures existantes, et ils ne sont pas facilement utilisables dans le cadre d'études épidémiologiques. Quelques études de terrain indépendantes de l'industrie ont été conduites dans l'objectif de produire des données utiles à la détermination des expositions en conditions réelles d'utilisation. C'est le cas de l'étude Pestexpo en France, qui à partir de journées d'observation en grande culture, viticulture et maraîchage, a produit des mesures de contamination cutanée, associées à un grand nombre de caractéristiques des opérateurs, des exploitations, du matériel et de la culture traitée. Ces données permettent de documenter les niveaux d'exposition et d'élaborer des algorithmes d'exposition aux pesticides utilisés dans le milieu agricole en France (Baldi et coll., 2006 et 2012 ; Lebailly et coll., 2009).

Ces données montrent l'importance de certaines tâches rarement prises en compte dans l'estimation de l'exposition des individus, telles que les opérations de nettoyage, les phases de ré-entrée dans les cultures en période de traitement et jusqu'à la récolte. D'autres études de ce type ont été initiées en France en pomiculture (Grimbuhler et coll., 2009) et dans le secteur des espaces verts (Cnam, Angers).

En population générale, plusieurs études ont documenté les différents modes de contamination externe en mesurant les concentrations de pesticides dans les poussières des résidences ou dans l'air intérieur, dans l'air à proximité de zones agricoles, dans l'eau ou dans les aliments, ou en montrant l'apport au lieu de résidence par les occupants utilisant des pesticides au travail comme les agriculteurs.

### **Mesures biologiques**

Les mesures de pesticides et de leurs métabolites dans les différentes matrices biologiques cumulent l'ensemble des voies d'exposition, sans distinction particulière. Les échantillons biologiques les plus étudiés sont le sang et l'urine.

Cette approche suppose une connaissance de la pharmacocinétique des différents pesticides, de leur métabolisme et éventuellement de leurs métabolites ainsi que de disposer de techniques de mesures appropriées. La plupart des pesticides ont une demi-vie d'élimination relativement courte (de l'ordre de quelques jours) et doivent être mesurés peu de temps après l'exposition. Cette caractéristique restreint les mesures aux expositions récentes ou aux expositions chroniques.

Quelques pesticides peuvent néanmoins être mesurés longtemps après l'exposition. C'est le cas des organochlorés, certains de leurs métabolites persistant dans les tissus adipeux. Il est théoriquement possible, à partir de la connaissance de la demi-vie de ces métabolites et des facteurs individuels influençant l'excrétion de ces produits (allaitement, amaigrissement...) et à partir d'une mesure biologique actuelle, de reconstituer le niveau d'imprégnation probable à des périodes clés du passé. Cet exercice a été conduit dans le cadre d'une étude sur les cancers du sein pour estimer les expositions durant la puberté à partir d'une mesure au moment du diagnostic (Verner et coll., 2011).

L'interprétation des relations entre les mesures effectuées et les niveaux d'exposition cumulée doit toutefois être prudente (Abbott et coll., 1968) : une étude menée en Grande-Bretagne a montré une certaine uniformité des contaminations à la dieldrine, entre individus alors que les mesures concernant le DDT étaient plus variables. La dieldrine est initialement distribuée dans l'ensemble de l'organisme puis se relocalise principalement dans les graisses créant un équilibre entre les compartiments de rétention (graisse, cerveau, foie) et le sang dans la proportion de 156/1 (Hunter et Robinson, 1967). Mais la bioaccumulation et le taux d'élimination de la dieldrine dépendent de la masse grasseuse de chaque individu (Ineris, 2011) : les personnes ayant une plus grande masse grasseuse présentent une plus grande quantité de dieldrine totale mais les plus fortes concentrations de dieldrine sont observées dans les adipocytes des sujets maigres. Les variations temporelles individuelles des masses grasseuses rendent les interprétations des mesures complexes.

Les mesures biologiques ne peuvent être appliquées qu'aux pesticides dont la pharmacocinétique est connue et à ceux pour lesquels des techniques de mesures ont été développées. Il est à noter que les études pharmacocinétiques sont souvent réalisées chez les animaux et la question se pose quant aux extrapolations du modèle animal à l'Homme. Les relations entre expositions à divers pesticides et mesures de métabolites ont été étudiées chez l'animal et l'Homme (Woollen, 1993) démontrant le risque d'erreur lié à une extrapolation entre espèces. À titre d'exemple, une autre étude (Wilkes et coll., 1993) portant sur les expositions à la cyperméthrine (un insecticide) et au molinate (un herbicide) montre que les extrapolations du modèle animal à l'Homme peuvent être incorrectes, les relations entre les doses de pesticides absorbés et les quantités de métabolites mesurés pouvant différer de manière importante entre les deux modèles.

Par ailleurs, le recueil des différentes ponctions biologiques doit être accepté par les participants et nécessite leur présence. Le coût financier lié aux analyses mais aussi à la logistique à mettre en place notamment dans le cas de grands effectifs, est aussi un frein au développement de ces méthodes.

Enfin, ces mesures donnent une valeur déterminée à un instant donné, limitant leur intérêt dans les études rétrospectives.

Les mesures biologiques peuvent concerner également certains marqueurs d'effet comme la mesure de l'activité de l'acétylcholinestérase dans le sang ou le plasma qui évalue l'activité biologique résultante des expositions aux organophosphorés et aux carbamates, inhibiteurs de cet enzyme (Peoples et Knaak, 1982). Il est nécessaire de mesurer le niveau de base de l'activité enzymatique avant la période d'utilisation des pesticides pour la comparer aux mesures ultérieures. Ces mesures ont lieu généralement moins de 24 heures après chaque tâche exposante.

D'autres études mentionnent l'identification de biomarqueurs d'effet comme les aberrations chromosomiques, aduits aux protéines... permettant de mieux évaluer le potentiel toxique des produits. Cependant, ces approches rendent compte d'une exposition à un ensemble de produits toxiques mais pas forcément de celle liée spécifiquement aux pesticides.

## **Approches indirectes permettant d'estimer l'exposition**

En l'absence de mesures réelles disponibles de contamination, les études épidémiologiques doivent donc se doter d'outils permettant de déterminer les populations exposées *versus* non exposées, les niveaux d'exposition, la nature des produits utilisés, et de reconstituer l'historique des expositions aux pesticides.

### **Intitulés de professions et calendriers professionnels**

La plupart des études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel se sont contentées de distinguer les individus en « exposés » et « non exposés » aux pesticides de manière globale, sans précision sur la famille ou la matière active. Cette distinction peut être faite avec plus ou moins de précision. Elle peut reposer sur des éléments succincts concernant l'activité professionnelle, comme les intitulés de professions, parfois disponibles dans une base informatisée (données administratives, registres ou certificats de décès dans certains pays), ou recueillis à partir d'un questionnaire succinct.

L'analyse à partir des intitulés de profession peut permettre de distinguer des excès de risque pour certaines professions, dans certains secteurs d'activité.

L'information peut refléter la dernière profession exercée, la profession la plus longtemps exercée, ou encore la profession déclarée par le sujet, sans autre précision sur sa durée ou sur ce qu'elle représente par rapport à l'ensemble du parcours professionnel.

Cependant, l'intitulé de profession peut être un indicateur imparfait des expositions aux pesticides. À titre d'exemple, une étude australienne a comparé l'estimation de l'exposition aux pesticides fondée sur les intitulés d'emploi à celle d'une expertise détaillée des questionnaires individuels sur les pesticides (MacFarlane et coll., 2009). Elle a montré que, si la plupart des emplois possiblement exposés étaient agricoles (68,8 %), la majorité des emplois agricoles ne comportaient pas d'exposition aux pesticides (78,3 %). Cette discordance entre intitulé d'emploi agricole et exposition aux pesticides serait plus marquée pour les activités d'élevage et pour les périodes les plus anciennes.

De manière plus fine, l'information concernant des emplois exposants peut être extraite de calendriers professionnels détaillés et complets sur l'ensemble de la carrière des individus, spécifiant les noms précis de l'ensemble des emplois et des secteurs d'activité, les dates d'exercice des emplois et d'éventuels détails sur les tâches réalisées. Il est dans ce cas possible de prendre en compte aussi bien des expositions directes (manipulation de pesticides par la personne elle-même) ou des expositions indirectes (emploi dans un environnement de travail où des pesticides sont présents). Ainsi, une personne déclarant un emploi de secrétaire-comptable pourra être considérée différemment vis-à-vis de son exposition aux pesticides s'il est précisé que cet emploi était situé sur une exploitation agricole ou dans un établissement bancaire. La précision des dates doit permettre en outre de classer en non exposées des personnes ayant exercé un emploi dans une période où certains pesticides n'étaient pas utilisés : un agriculteur dans les années 1950 et 1960 ne sera pas classé exposé aux pyréthrinoides de synthèse, mis sur le marché à la fin des années 1970.

## Questionnaires

L'usage d'un questionnaire d'exposition est une méthode classique en épidémiologie environnementale et professionnelle. Il peut s'agir soit d'auto-questionnaires, les sujets remplissant eux-mêmes le questionnaire envoyé à leur domicile, ou fourni lors d'une visite médicale, par exemple ; soit de questionnaires remplis par un enquêteur spécialement formé et entraîné au cours d'une entrevue en face à face avec le sujet, ou par entretien téléphonique.

Si les auto-questionnaires sont une solution pratique de recueil de données, ils doivent rester simples dans leur conception, c'est-à-dire faciliter le remplissage sans trop de difficulté afin de s'assurer d'un bon taux de réponse et d'éviter des documents partiellement remplis, difficiles à interpréter, ou le risque d'entraîner un refus de participation. Pour faciliter ce remplissage, certaines études mettent

en place une aide par téléphone. L'aide d'un enquêteur permet d'approfondir les questions, d'obtenir des informations plus complètes et limite les non réponses. Si l'intervention d'un enquêteur peut paraître une bonne solution pour améliorer la collecte d'information, il est important que ce dernier ne biaise pas les réponses. En effet, un enquêteur peut influencer de manière consciente ou, le plus souvent, inconsciente, le sujet interrogé lorsqu'il a connaissance de son statut pathologique (malade ou non malade) lors des études cas-témoins : l'enquêteur peut être amené à rechercher de manière plus intensive des expositions chez les personnes atteintes de la pathologie étudiée. Il peut exister également des différences de pratiques entre différents enquêteurs d'une même étude entraînant de fait des biais dans la qualité des réponses. La formation de ces derniers est donc un préalable indispensable.

Il n'existe pas de questionnaire type. Chacun est adapté en fonction des hypothèses de départ et de la méthodologie globale adoptée. Les questionnaires sont donc plus ou moins complexes. Habituellement, les études épidémiologiques en lien avec les populations professionnelles interrogent l'historique professionnel du sujet, et constituent ainsi une liste de ses emplois successifs (Tanner et coll., 2009). Comme indiqué précédemment, un simple intitulé d'emploi ne caractérise pas de manière suffisamment précise les expositions aux pesticides.

Bien souvent, seule la déclaration d'un emploi agricole est prise en considération. Bien des tâches exposantes sont réalisées sur des fermes en dehors des emplois : notamment travail familial – fréquemment réalisé dès l'enfance en milieu agricole, conjoints non déclarés comme travaillant sur la ferme, travaux saisonniers, périodes d'apprentissage ou de stage. À l'inverse, certains emplois agricoles ne sont pas toujours associés à l'utilisation de pesticides (ostréiculture,...). Par ailleurs, d'autres secteurs de professions non agricoles peuvent impliquer l'utilisation de pesticides : espaces verts (jardiniers, paysagistes, fleuristes, pépiniéristes, employés de collectivité et autres personnes en charge du traitement des terrains de sport, des voies ferrées, de la voirie), secteur du bois (charpentiers, menuisiers, traverses SNCF, poteaux électriques, ouvriers de scierie, commerce du bois...), et hygiène publique (désinsectisation de locaux publics ou privés, vétérinaires, pompiers, travailleurs sociaux...).

Pour améliorer la caractérisation des expositions aux pesticides, les questionnaires peuvent comporter des items spécifiques. Il peut s'agir de questions dichotomiques simples comme l'usage ou non de pesticides domestiques ou lors d'activités professionnelles (questions de type oui/non) complétées par le nombre d'années concernées.

Les questions précises sur l'utilisation des pesticides (nom du produit commercial, de la substance active, du ravageur ciblé...) ou plus ouvertes (par exemple, « listez les pesticides que vous avez utilisés au cours de votre carrière professionnelle ») restent complexes. Si les agriculteurs sont généralement

capables de citer un certain nombre de molécules, probablement les plus communes ou celles qui ont été le plus longtemps commercialisées, l'exhaustivité paraît difficile à atteindre en raison du grand nombre de molécules utilisées au cours d'une vie professionnelle. Il apparaît que la mémorisation des substances varie avec l'importance de la menace agronomique que représente leur cible. Ainsi pour un viticulteur, les fongicides seront mentionnés prioritairement, et parmi eux, ceux qui luttent contre le mildiou, une maladie susceptible de ruiner la récolte et qui occasionne une pression répétée au cours de la saison, alors que le traitement herbicide sera moins spontanément rapporté car considéré comme moins prioritaire.

Dans certains contextes, la reconstitution des substances utilisées paraît encore plus aléatoire. C'est le cas pour les salariés qui ne sont pas en charge de la commande des pesticides, ni de la planification de leur utilisation. Ils ne sont généralement pas en mesure de citer les molécules qu'ils ont appliquées. C'est aussi le cas des personnes qui interviennent dans des cultures traitées sur le végétal sans connaître les produits utilisés avant leur passage. Enfin, si les pesticides sont suspectés d'entraîner des troubles cognitifs, et en particulier des troubles de la mémoire, la validité du recueil ainsi obtenu peut évidemment être mise en doute. En population générale, cette reconstitution des produits pesticides utilisés au cours de la vie, par eux-mêmes ou par leur entourage, à partir de leur simple mémoire, apparaît quasiment irréalisable.

Une autre possibilité est de proposer aux personnes une liste préétablie de produits potentiellement utilisés. En milieu agricole, c'est ainsi qu'a procédé l'*Agricultural Health Study*, en sélectionnant une cinquantaine de molécules à partir des données de vente dans les deux États de l'étude (Iowa et Caroline du Nord), avant l'inclusion. Cette sélection permet de disposer de la même information pour l'ensemble des participants et reste gérable en durée dans le cadre d'un questionnaire auprès des personnes. La principale difficulté d'une telle sélection concerne la pertinence des critères de choix. La quantité vendue, qui certes augmente la probabilité pour les agriculteurs d'être exposés à un pesticide, n'est pas nécessairement corrélée à la toxicité de la molécule. Un choix sur une toxicité appréciée *a priori*, en amont de l'étude, pose également problème : elle suppose que les informations dont on dispose en matière de toxicité sont équivalentes pour toutes les molécules. Or certains pesticides ont donné lieu à très peu de recherches quand d'autres, généralement les plus anciens, ont été l'objet de très nombreux travaux résultant inévitablement en la mise en évidence d'un ou plusieurs effets toxiques. À titre d'exemple, les organochlorés et les organophosphorés, commercialisés depuis plus de 50 ans (et pour une bonne part retirés du marché) bénéficient d'une littérature scientifique très abondante : de ce simple fait, la connaissance de certains mécanismes d'action les concernant encourage encore aujourd'hui de nouveaux travaux, quand d'autres molécules, comme certains fongicides pour lesquels peu de données toxicologiques sont disponibles sont de ce fait beaucoup moins étudiés. De nombreuses listes prioritaires de

pesticides ont été établies par divers organismes, sur des critères divers, de tonnages ou de toxicité, s'inspirant fréquemment les uns les autres. Il convient de garder ces limites en tête dans la mise en place d'étude sur des pesticides ciblés : les molécules pour lesquelles des données existent, ne sont pas nécessairement celles posant le plus de problèmes en matière d'exposition et/ou de santé dans un contexte donné à une période donnée.

En revanche, ce type de questionnaire peut être performant lorsque l'on s'intéresse à un faible nombre de produits (étude sur un type particulier de produit, une culture déterminée...). Certaines études préfèrent s'en tenir aux expositions aux pesticides de manière globale ou en précisant seulement les grands groupes : herbicides, fongicides et insecticides. L'absence d'information sur les matières actives aura comme conséquence l'impossibilité pour l'étude de mettre en lumière une substance active particulière.

Au-delà de l'interrogation de l'individu sur son usage des pesticides au sein de l'entreprise ou au domicile, des questions peuvent viser par exemple à identifier l'existence de tâches exposantes effectuées (préparation des produits, application des pesticides, nettoyage ou maintenance du matériel de traitement utilisant les pesticides) et la durée et fréquence de ces tâches. Pour les professionnels de l'agriculture, les questions peuvent aussi porter sur les cultures avec lesquelles ils ont été en contact, les méthodes d'application ou encore le type de matériel utilisé et les équipements de protection individuelle. À titre d'exemple, une étude cas-témoins dans l'État de Washington s'intéressant à l'exposition aux pesticides et à la maladie de Parkinson (Firestone et coll., 2005) a utilisé un questionnaire professionnel dans lequel on demandait aux sujets s'ils avaient « personnellement travaillé avec des machines d'épandage de pesticides, ou épandu des pesticides, ou bien travaillé dans une zone récemment traitée ». Une liste des substances était alors proposée. Dans un autre exemple concernant l'exposition domestique aux pesticides, des questions concernaient l'utilisation des pesticides par le sujet dans ou autour du domicile et une liste de produits commerciaux était proposée. Une étude s'intéressant aux expositions aux pesticides des enfants, a interrogé leurs mères sur l'utilisation d'insecticides domestiques, la pulvérisation de pesticides dans le jardin, le travail exposant des parents, le contact de l'enfant avec des herbicides ou des insecticides ou encore le traitement de la maison par un professionnel (Buckley et coll., 2000).

Le remplissage d'un questionnaire, par le sujet ou par l'intermédiaire d'un enquêteur, ne permet pas toujours de s'assurer de la qualité des données renseignées d'autant plus si les réponses attendues doivent être précises. Les performances des questionnaires utilisés dans les études épidémiologiques n'ont été que rarement évaluées. Dans le cadre de l'AHS, la fiabilité d'un questionnaire concernant l'auto-déclaration des pesticides par 4 088 applicateurs de l'Iowa a été évaluée par une double administration à un an d'intervalle (Blair et coll., 2002). La concordance des réponses entre les deux questionnaires était bonne

(entre 70 % et plus de 90 %) pour les questions portant sur le fait d'avoir ou non appliqué des pesticides et pour certaines pratiques d'application. Elle ne variait pas selon l'âge des sujets, le niveau d'études ou la taille de l'exploitation. En revanche, la concordance était moins bonne, de l'ordre de 50 % à 60 %, pour les questions concernant la durée, la fréquence ou la date de début d'utilisation de ces pesticides. Certaines circonstances rendent impossible l'entretien auprès des personnes (décès, troubles de mémoire conséquents...). La fiabilité des réponses des proches (conjoint le plus souvent), a également été évaluée auprès d'agriculteurs de l'Iowa (AHS) (Brown et coll., 1991). La concordance était satisfaisante pour les questions en oui/non concernant l'usage des pesticides (83 à 100 %). En revanche, elle l'était moins pour les réponses à des questions plus précises, comme par exemple le nombre de jours d'utilisation des pesticides.

Dans une étude cas-témoins sur la maladie de Parkinson (Galanaud et coll., 2005), réalisée auprès d'assurés de la Mutualité sociale agricole (MSA), l'auto-questionnaire qui comprenait des questions sur le contact ou non avec des pesticides durant l'activité professionnelle, les produits utilisés et le type d'usage, a été complété par un questionnaire spécifique rempli par un médecin du travail de la MSA lors d'une visite au domicile. Seules les personnes ayant répondu être exposées aux pesticides ont reçu la visite du médecin. Les auteurs précisent que parmi les sujets déclarant utiliser professionnellement des pesticides, 20 % n'en utilisaient en fait pas.

Concernant l'exposition au domicile, la plupart des études épidémiologiques repose sur des questionnaires, même si récemment l'évaluation de l'exposition a été complétée par des mesures dans les poussières ou dans l'air intérieur (Loffredo et coll. 2001 ; Brender et coll. 2010 ; Dugas et coll. 2010 ; Farooq et coll. 2010 ; Turner et coll. 2010). Dans le but de mieux identifier les produits utilisés (insecticides, herbicides, rodenticides...) et éventuellement la classe chimique de ces produits, l'interrogatoire porte sur la cible à traiter (mauvaises herbes, insectes volants, insectes rampants...), le lieu de l'application, l'utilisateur (le répondant, un membre de la famille ou un professionnel), la fréquence d'utilisation, la forme du produit (spray, poudre, bâtonnet...), et si possible le nom du produit.

Le problème de mémoire est l'inconvénient majeur de ces questionnaires notamment quand ils sont rétrospectifs. Une inspection des produits stockés dans les maisons peut être un moyen de compléter les informations obtenues à partir de ces questionnaires.

### Expertise des réponses

Les questionnaires remplis peuvent faire l'objet d'une analyse approfondie par des experts permettant de les vérifier, de repérer les indications erronées, et

éventuellement de les corriger. Ces experts disposent d'une expérience dans le domaine des pesticides afin de documenter des niveaux d'exposition. La démarche consiste par exemple, à soumettre à un panel d'experts les calendriers professionnels des sujets d'une étude, et à leur demander de se prononcer individuellement par individu sur la notion d'exposition à la nuisance considérée, sur la base des informations recueillies dans l'étude, et à partir de leur connaissance du terrain.

Par exemple, dans une étude sur exposition professionnelle et maladie de Parkinson (Firestone et coll., 2010), l'analyse des réponses aux questions concernant notamment les expositions aux pesticides pour tous les emplois d'une durée de plus de 6 mois, par un hygiéniste industriel, a mis en évidence une sous-estimation des expositions, démontrant l'intérêt de l'expertise des dossiers. Dans cette étude, les données d'exposition avaient été recueillies par des interviews en face à face avec le même enquêteur.

Les expertises apportent donc une valeur ajoutée aux données recueillies par questionnaire. Elles permettent de pointer les discordances entre les faits annoncés et les réalités du terrain, et de compléter et préciser certaines informations. Même si le processus s'efforce d'explicitier les choix et de multiplier les avis, la démarche d'expertise reste un processus subjectif, dépendant largement des personnes sollicitées, et n'assurant pas une parfaite reproductibilité.

En résumé, les questionnaires concernant les pesticides sont limités à la bonne connaissance des expositions passées par les sujets ou leurs proches. L'analyse des questionnaires par un expert est un moyen d'améliorer la qualité de ces réponses. Cette expertise fine et complète est cependant difficile à mettre en œuvre en raison de la très grande diversité des pesticides, de la variabilité de leur usage au cours du temps et selon les pratiques agricoles, mais surtout de la disponibilité des experts pour réaliser ce travail complexe. Cette démarche est difficilement envisageable dans les études sur des populations importantes et pour l'obtention d'informations fines sur l'ensemble des pesticides. Enfin, comme dans toutes les études épidémiologiques, notamment les études cas-témoins, il existe un risque d'erreur de classement différentiel : surévaluation de l'exposition par une personne atteinte par la pathologie étudiée, enquêteur influencé par la connaissance du statut pathologique du sujet. Il est nécessaire de mettre en place des pratiques permettant de diminuer ces biais : absence de connaissance du statut pathologique par l'enquêteur, expertise des questionnaires par un collègue d'experts sans connaissance de ce statut...

### **Matrices emplois / cultures / tâches / expositions**

Les matrices emplois-exposition sont des bases de données qui permettent à partir de l'intitulé d'un emploi (généralement un couple branche d'activité et type de profession) d'attribuer des indicateurs d'exposition aux nuisances considérées. Elles ont été proposées à la fin des années 1980 pour documenter

les expositions aux cancérogènes professionnels (Hoar et coll., 1980). Une matrice emploi-exposition peut être schématiquement décrite comme une table de correspondance dont les lignes contiennent des intitulés d'emploi et dont les colonnes correspondent aux nuisances (Bouyer et Hémon, 1993). À l'intersection de chaque ligne et de chaque colonne sont renseignés des paramètres d'exposition visant à quantifier l'exposition en termes, par exemple, de probabilité, d'intensité, de fréquence d'exposition. Les caractéristiques des emplois et des expositions ayant évolué au cours du temps, les matrices prennent habituellement en compte ces évolutions en caractérisant les expositions en fonction des années ou de périodes historiques déterminées. Un troisième axe, correspondant au temps (défini en périodes ou en années), s'ajoute alors dans les matrices dites « historisées ». Les matrices peuvent être généralistes ou spécifiques de secteurs d'activité tels que l'agriculture.

Les matrices peuvent être réalisées *a priori* : l'ensemble des emplois considérés sont étudiés et leurs expositions d'intérêt évaluées. Elles peuvent aussi être réalisées *a posteriori* : elles sont construites à partir de données individuelles d'exposition recueillies dans des études ayant réalisées une analyse détaillée de l'exposition en fonction de l'emploi.

Les matrices en lien avec les expositions aux pesticides peuvent proposer des niveaux de précision sur l'emploi plus importants que le simple intitulé (par exemple, ouvrier agricole en viticulture). Ainsi, certaines matrices détaillent les activités par le poste attribué au sein de l'entreprise (par exemple, cueilleurs), par les tâches effectuées (nettoyage des cuves), par l'atelier (ensilage), ou encore par les cultures agricoles considérées (maïs grain) : dans ce dernier cas, on parle de matrices cultures-expositions. Les matrices peuvent aussi être adaptées aux contextes locaux et donc à certaines régions. De même, la nuisance est plus ou moins détaillée. Il peut s'agir des pesticides en général, des groupes de pesticides (herbicide, fongicide, insecticide...), des familles chimiques (organophosphorés, organochlorés...) ou encore des substances actives précises (parathion, malathion...).

Les choix effectués lors de la réalisation des matrices dépendent des objectifs fixés en amont. En effet, si l'augmentation de la précision des variables des matrices permet *a priori* une évaluation plus fine des expositions, elle nécessite que les études épidémiologiques ou les programmes de surveillance de la santé concernés, disposent des informations nécessaires auprès de chaque individu de l'étude (type de cultures, tâches effectuées dans l'emploi...).

À chaque couple emploi-tâche-culture/nuisance, pour chacune des dates déterminées, correspond une ou des variables d'exposition. Les matrices diffèrent sensiblement selon le type de variables présentées.

Les indices d'expositions les plus simples correspondent à des variables qualitatives indiquant la présence ou l'absence de l'exposition (indice de type oui/

non). D'autres indices, appelés semi-quantitatifs, permettent de distinguer des niveaux d'expositions (faible, moyenne ou forte exposition). Enfin, les matrices les plus complètes présentent des indices d'expositions quantitatifs, tels que la fréquence (nombre de jours d'exposition par an), l'intensité (quantité en mg/heure) ou la probabilité d'exposition (proportion de personnes exposées aux pesticides)... Le choix des indices est fonction des objectifs initiaux des matrices mais également des contraintes liées à leur conception. La conception d'une matrice est un travail généralement long d'autant plus si les informations nécessaires à leur réalisation sont manquantes ou difficiles d'accès (absence de base de données sur les usages de pesticides, manque d'étude de métrologie). Si leur réalisation peut parfois être un exercice difficile, en revanche, elles permettent par la suite d'évaluer les expositions de manière rapide et fiable. En effet, il suffit alors de connaître les emplois exercés ou les cultures traitées au cours de la carrière professionnelle des sujets pour leur attribuer les expositions aux pesticides correspondantes. Or, ces informations sont relativement faciles à obtenir. L'histoire professionnelle peut éventuellement être disponible de manière indirecte dans des bases de données administratives, ou renseignée par questionnaires directement auprès des sujets. Cependant, dans certains cas, ces informations manquent : les bases de données médico-administratives françaises ne fournissant en général que le dernier emploi ou difficulté à contacter les sujets (ou leur famille en cas de décès). L'obtention de ces données est d'autant plus complexe que les variables d'entrée de la matrice sont précises (c'est-à-dire tâches précises effectuées dans l'emploi).

Les matrices générales peuvent s'appliquer dans des études cas-témoins ayant relevé et codé les calendriers professionnels des individus. Ainsi la matrice finlandaise FINJEM donne une estimation par emploi des expositions aux pesticides selon de grandes catégories (insecticides, fongicides, herbicides) (Kauppinen et coll., 1998). Elle apprécie par ailleurs les expositions à l'arsenic. Elle a été utilisée de nombreuses fois dans des études cas-témoins portant sur les cancers<sup>22</sup>. En Suède, la matrice initialement développée par Plato et Steineck comportait diverses nuisances professionnelles parmi lesquelles les créosotes, les dérivés de phénols, puis les pesticides/herbicides et l'arsenic (Plato et Steineck, 1993). Elle a été mise en relation avec les cancers de la thyroïde, les cancers de l'enfant, et récemment avec les troubles parkinsoniens. De la même manière, la matrice développée par Pannett et coll. (1985) au Royaume-Uni qui comportait les herbicides et les dérivés de l'arsenic, a été utilisée dans des études sur le cancer.

---

22. Pancréas : Alguacil et coll., 2000 et 2003 ; Bosch de Basea et coll., 2011 ; Ojajärvi et coll., 2007 ; Santibanez et coll., 2010 ; Hémopathies : Björka et coll., 2001 ; Dryver et coll., 2004 ; Testicules : Guo et coll., 2005 ; Poumon : Pukkala et coll., 2005 ; Œsophage : Santibanez et coll., 2008 ; Bouche/pharynx : Tarvainen et coll., 2008 ; Sein : Weiderpass et coll., 1999 ; Endomètre et col utérus : Weiderpass et coll., 2001

Quelques matrices spécifiques du milieu agricole ont été développées (tableau 3.II : voir en fin de chapitre). Ainsi, une équipe italienne a développé une matrice culture-exposition prenant en compte 14 zones géographiques et 10 cultures (Miligi et coll., 1993). L'exposition était déterminée par une variable qualitative indiquant la présence ou l'absence d'exposition à 440 substances actives recensées au cours d'une période de 40 ans. L'équipe a ensuite comparé l'évaluation des expositions par l'usage de cette matrice et par la mise en place d'une expertise par un collège d'experts. Dans ce cadre, elle a calculé une sensibilité variant de 83,3 % à 100 % alors que la spécificité variait de 66,2 % à 95,8 %.

Une autre équipe italienne (Nanni et coll., 1993) a développé une matrice culture-exposition et a comparé son utilisation à la saisie d'un auto-questionnaire dans le cadre d'une étude cas-témoins. L'originalité de cette matrice réside dans sa construction réalisée, pour chaque culture concernée, à partir des maladies et des ravageurs. Une liste des substances actives a été établie et des variables d'exposition ont été attribuées par un spécialiste de la protection des cultures. Ces variables concernent les quantités de produits utilisés et le nombre de traitements annuels. L'utilisation de cette matrice a permis d'améliorer sensiblement la qualité des évaluations des expositions issues du questionnaire. Ainsi, le taux de non-réponses concernant les substances actives utilisées est passé de 44 % pour l'auto-questionnaire à 9 % après utilisation de la matrice. De même, le taux de non-réponses sur les doses appliquées est passé de 97 % à 17 %. Si l'application de cette matrice a permis d'améliorer grandement l'évaluation des expositions obtenue par le questionnaire, il faut noter que l'absence de certaines données recueillies en amont ne permet pas l'utilisation de la matrice et maintient un certain nombre de non-réponses.

En France, une matrice concernant la viticulture a été réalisée dans le département de l'Hérault (Daurès et coll., 1993). Les données constituant la matrice étaient issues du recueil de registres d'utilisation des pesticides obtenus auprès de 85 propriétaires viticulteurs du département. Au total, 238 produits commerciaux et 117 substances actives ont été considérés. Des informations sur les quantités appliquées par hectare et par an, sur la forme du produit (liquide ou poudre) et sur une période de 1950 à 1988 (subdivisée en cinq périodes considérées comme homogènes en termes de disponibilité des produits phytopharmaceutiques) ont été saisies. Les données de la matrice ont été validées par un groupe d'experts (ingénieurs spécialistes). Cette matrice a été ensuite mise à jour sur la période 1990-2000 et étendue aux départements du Gard et de l'Aude.

Une autre matrice, appelée Pestimat, a été initiée en France au début des années 2000 par une équipe de l'Université de Bordeaux et une équipe de l'Université de Caen dans l'objectif de reconstituer les expositions aux pesticides des utilisateurs agricoles de pesticides depuis 1950 (Baldi et coll., 2009). Elle s'appuie sur des sources multiples de données (données du Ministère de l'Agriculture

sur l'homologation des substances, index phytosanitaires édités par l'Acta, avertissements agricoles émis par les Services régionaux de la protection des végétaux, données d'un panel d'agriculteurs transmises par l'UIPP, calendriers de traitement tenus par les agriculteurs, questionnaires dirigés pour les années anciennes) qui ont été exploitées par culture et par année pour chaque matière active. La première version de la matrice inclut le blé, l'orge, le maïs, la vigne et la pomiculture. Elle est constituée de 24 tables incluant 529 matières actives sur la période 1950-2010, parmi lesquelles 160 fongicides, 160 herbicides et 209 insecticides. À partir des informations recueillies, la matrice attribue au sein d'une culture pour une matière active donnée et pour chaque année à partir de 1950, la proportion d'agriculteurs l'ayant utilisée, le nombre de traitements annuels et une notion d'intensité (dose par hectare).

Le Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire réalise une matrice cultures-expositions aux pesticides (InVS et coll., 2008) en association avec l'Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance en transport, santé et environnement (Université Claude Bernard Lyon 1 et Ifsttar). Cette matrice Matphyto détaille l'utilisation rétrospective des pesticides (herbicides, fongicides, insecticides, familles chimiques et principales substances actives) selon les cultures agricoles et selon un découpage géographique national large. Elle se base principalement sur des données bibliographiques à dominante technique (index Acta, revue spécialisée, rapports techniques...), des statistiques agricoles et l'expertise de professionnels. Les trois variables annuelles d'exposition fournies par cette matrice sont une probabilité, une fréquence et une intensité d'exposition. Matphyto a vocation à couvrir l'ensemble du territoire pour les principales cultures agricoles au cours des cinquante dernières années et à être largement diffusée.

En Afrique du Sud, une matrice emploi-exposition aux organophosphorés a été développée chez des travailleurs de l'arboriculture (London et Myers, 1998). Cette matrice a été réalisée à partir de données issues de l'industrie sur l'utilisation des pesticides et analysées par un collège d'experts. Des facteurs de pondération des expositions, attribués aux différentes tâches, ont été développés par des experts en hygiène industrielle. L'étude a ensuite validé l'estimation des expositions fournie par la matrice par des mesures de marqueurs biologiques d'exposition aux organophosphorés. La répétabilité de l'utilisation de cette matrice a été vérifiée par questionnaires remplis par quelques participants de l'étude (29 sujets) à trois mois d'intervalle. L'étude a conclu d'une part à une bonne répétabilité de la méthode, et d'autre part à une bonne validité de l'évaluation de l'exposition à partir de la matrice.

Cette démarche a également été suivie en Californie afin de déterminer l'exposition de travailleuses agricoles aux triazines : des index ont été construits en attribuant un poids à chaque tâche, et en prenant en compte la quantité de matière active à l'hectare (Young et coll., 2004). Enfin, une matrice intégrant des tâches rencontrées dans 45 cultures et élevages entre 1950 et 1998

en Colombie britannique a été développée afin de déterminer le niveau et la fréquence d'exposition à des nuisances agricoles chimiques (notamment les pesticides), physiques et biologiques, ainsi qu'un niveau de risque s'appuyant sur la toxicité des substances (Wood et coll., 2002).

En résumé, l'objectif des matrices est d'attribuer de manière individuelle des indicateurs d'exposition aux pesticides à partir d'informations de finesse variable obtenues par ailleurs (questionnaire, expertise, données médico-administratives...). Si la construction d'une matrice peut être longue, l'attribution d'indicateurs d'exposition peut être rapide et selon une méthode identique pour tous les individus, limitant les biais de classement différentiels. Cependant, le principal défaut des matrices est la non différenciation des expositions au sein d'un même emploi (ou tâche, ou culture) : l'ensemble des individus répondant à des caractéristiques communes auront des données d'exposition identiques. Les matrices ne prennent donc pas en compte les variabilités d'exposition intra ou inter-individuelles. En revanche, elles améliorent de manière substantielle les évaluations des expositions obtenues à partir de questionnaires simples, ces derniers permettant d'interroger les individus sur des items faciles à obtenir (à partir de variables dichotomiques ou de la description simple des emplois, des tâches ou des cultures par exemple) et compensant les difficultés des sujets pour se remémorer les noms des produits, des substances actives ou les dates d'utilisation.

### **Création de score pour estimer l'exposition cumulée**

L'utilisation des différents outils (questionnaires, expertises, matrices, biomarqueurs...) aboutit à l'attribution d'indicateurs individuels d'exposition. Un modèle mathématique peut combiner l'ensemble de ces indicateurs pour attribuer à chaque sujet une valeur d'exposition cumulée ou score. Ce traitement des données est réalisé par différents algorithmes de conception et de complexité très variables selon les études. Les paramètres pris en compte dans ces calculs sont soit issus de mesures effectuées sur le terrain permettant de définir des facteurs de pondération adaptés aux spécificités de l'étude ou aux spécificités des pratiques agricoles locales, soit déterminés selon des critères simples ou de manière plus arbitraire. Quelques illustrations de scores plus ou moins complexes sont présentées ci-dessous.

Une première étude de ce type a été réalisée aux Pays-Bas en floriculture au début des années 1990 (Brouwer et coll., 1994). L'algorithme proposé prenait en compte certaines caractéristiques de l'exploitation agricole telles que la surface cultivée, et le nombre de phases de traitement réalisées dans la journée.

Une étude cas-témoins au Québec s'est intéressée aux expositions environnementales aux pesticides et à la maladie d'Alzheimer (Gauthier et coll.,

2001). Les auteurs ont recherché l'historique d'utilisation des pesticides dans la région étudiée à partir des données des statistiques canadiennes concernant les épandages d'herbicides et d'insecticides entre les années 1971 et 1991. L'indicateur d'exposition environnementale retenu était la proportion de surface traitée annuellement dans la zone d'étude. Les auteurs ont ensuite évalué les expositions cumulées aux pesticides pour chaque participant en fonction des lieux de résidences. Ils ont également pris en compte les facteurs confondants ainsi que les expositions professionnelles qui concernaient les pesticides mais aussi d'autres substances neurotoxiques comme le plomb, le mercure, l'aluminium... L'exposition a été établie par un hygiéniste industriel en utilisant les histoires professionnelles (recueillies par questionnaire) et une matrice emploi-exposition développée par le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH). Un algorithme prenant en compte les détails disponibles de chaque emploi (type d'emploi et durée, intensité et fréquence d'exposition) a permis l'attribution à chaque sujet d'un score d'évaluation de l'exposition cumulée vie-entière.

Une étude française sur la mortalité par cancer de travailleurs municipaux chargés de la dératisation, de la désinfection, ou de la désinsectisation a évalué les expositions des travailleurs à quatre nuisances (Ambroise et coll., 2005) : le formaldéhyde, l'oxyde d'éthylène, les insecticides et les rodenticides. L'absence de données rétrospectives d'exposition a amené les auteurs de l'étude à mettre en place une matrice emploi-exposition, prenant en compte quatre catégories d'emploi, de l'opérateur au superviseur. Celle-ci, élaborée par deux épidémiologistes et un hygiéniste, évalue les expositions selon une intensité d'exposition (valeur de 0, à 9) et selon une fréquence d'exposition (pourcentage du temps passé dans l'emploi). Une dose d'exposition cumulée vie-entière a été ensuite calculée pour chaque sujet en sommant le produit de l'intensité par la fréquence et par la durée pour chaque emploi.

Dans une étude portant sur des applicateurs de pesticides de l'État de Washington, les auteurs ont élaboré un index cumulé d'exposition aux organophosphorés et au N-méthyl-carbamate (Hofmann et coll., 2010) à partir de trois scores : l'un caractérisant la toxicité des produits, le second lié aux activités professionnelles et le troisième lié au port d'EPI. Ces deux derniers scores étaient inspirés d'une méthode d'évaluation quantitative des expositions aux pesticides développée dans le cadre de l'AHS (Dosemeci et coll., 2002). À titre d'exemple, le score concernant l'utilisation d'EPI variait de 0 pour un travailleur équipé d'un équipement complet à 14 pour un travailleur ne portant aucun équipement. Les expositions ont été évaluées sur les 30 derniers jours de travail et comparées aux mesures de biomarqueurs d'exposition (inhibition de la butylcholinestérase). À partir de cette méthode de calcul de score, l'étude montre que certains paramètres de travail influent fortement sur les taux de contamination mesurés. Ainsi, les activités de mélange, de chargement et de nettoyage des équipements de pulvérisation sont significativement

liées à une baisse de l'activité des cholinestérases. À l'inverse, certaines pratiques entraînent une plus faible exposition, comme le port de masque complet, de chaussures résistantes aux produits chimiques et un stockage des EPI dans le lieu de travail (en comparaison à un stockage au domicile).

À partir des données de la cohorte de l'AHS, une méthode d'estimation quantitative des expositions aux pesticides a été élaborée (Dosemeci et coll., 2002). Un premier questionnaire de recrutement (concernant les 58 000 applicateurs de pesticides de la cohorte) a permis d'obtenir des informations sur l'utilisation de 22 pesticides et sur les conditions d'exposition : conditions de mélange, durée de traitement, fréquence d'application, type d'application, port d'EPI. Un deuxième questionnaire, envoyé à domicile, a permis de compléter certaines informations avec des questions sur le nettoyage du matériel après épandage, et d'apporter des précisions sur les pratiques professionnelles et sur l'hygiène individuelle ainsi que sur l'usage de 28 pesticides supplémentaires. Le taux de retour de ce questionnaire a atteint 40 %. À l'issue de ce recueil de données, les auteurs ont mis en place deux algorithmes pour calculer un niveau d'exposition cumulée : un algorithme général et un algorithme détaillé (tableau 3.III). Le premier est construit en prenant en compte les données du questionnaire de recrutement et comprend quatre variables basiques : le mélange de pesticides, la méthode d'application, la réparation ou la maintenance du matériel et l'utilisation d'EPI. L'analyse de la littérature et l'expertise de professionnels ont permis d'attribuer des scores à chaque critère pris en compte et pour leurs différentes modalités. Ainsi, par exemple, le score de l'indicateur « méthode d'application » est de 1 pour un épandage aérien, et de 9 pour un épandage avec un pulvérisateur à main. Le deuxième algorithme complexifie le premier grâce aux données du deuxième questionnaire et à la prise en compte des variables suivantes : système ouvert ou fermé lors de la préparation de la bouillie, utilisation de tracteurs avec cabines et filtres, fréquence de nettoyage du matériel, fréquence de changement de gants usagés, hygiène personnelle et changement de vêtement.

**Tableau 3.III : Exemple de deux algorithmes mis en place pour le calcul d'un niveau d'exposition cumulée (d'après Dosemeci et coll., 2002)**

Algorithme général Intensity Level=(Mix+Appl+Repair)*PPE	Algorithme détaillé Intensity Level=[(Mix*Enclosed)+(Appl*Cab)+ Repair+Wash]*PPE*Repl*Hyg*Spill
Mix = <i>mixing status</i>	Appl = <i>application method</i>
Repair = <i>repair status</i>	PPE = <i>Personal Protective Equipment use</i>
Enclosed = <i>Using enclosed mixing system</i>	Cab = <i>Tractor with enclosed cab and/or charcoal filter</i>
Wash = <i>Status of washing pesticide equipment after application</i>	Repl = <i>Replacing old gloves</i>
Hyg = <i>Personal hygiene: changing into clean clothes and washing hands or taking bath/shower</i>	Spill = <i>Changing clothes after a spill</i>

En utilisant les niveaux d'exposition issus de ces deux algorithmes pour chaque année considérée, une exposition cumulée a été calculée pour chaque sujet de l'étude et pour chaque pesticide. La méthode était illustrée par des applications à l'herbicide 2,4-D et à l'insecticide chlorpyrifos.

Le développement de cette méthode relativement complexe, prenant en compte un grand nombre de déterminants d'exposition, montre que la concordance entre les résultats obtenus par l'intermédiaire des deux algorithmes est bonne. Bien que basé sur un nombre d'informations sur les expositions plus restreint, l'algorithme général est jugé satisfaisant.

Cette méthode d'évaluation a par ailleurs été reprise dans d'autres études (Bonner et coll., 2007 ; Christensen et coll., 2010 ; Dennis et coll., 2010). Enfin, les auteurs rappellent que la variabilité inter-opérateurs est importante et qu'elle ne peut être prise en compte dans ce type d'algorithme.

### **Méthodes d'estimation des expositions aux pesticides dues aux activités agricoles par une approche géographique**

L'étude de la contribution possible à l'exposition de la population générale aux pesticides, des dérives aériennes lors des épandages de pesticides à proximité ou après volatilisation, nécessite la mise en place d'outils géographiques dans lesquels le lieu de résidence (ou de travail) des sujets est localisé et un indice de sa proximité à la source d'exposition est estimé.

Historiquement, la distance du lieu de résidence à un champ agricole, telle que rapportée directement par le sujet, était la mesure d'exposition utilisée dans les études épidémiologiques. Depuis, les données d'utilisations agricoles de pesticides et d'occupation du sol disponibles en Europe et en Amérique du Nord ont permis d'améliorer la précision de ces mesures.

Les données d'utilisations agricoles de pesticides proviennent généralement soit de déclarations faites par les agriculteurs, soit d'enquêtes nationales (recensement agricole) ou régionales réalisées auprès des agriculteurs ou encore de dires d'experts. Lorsque ces données ne sont pas disponibles, l'occupation du sol est utilisée comme « *proxy* » pour évaluer l'exposition aux pesticides due aux activités agricoles à proximité. Elle provient principalement de recensements agricoles, d'images satellites, de photographies aériennes, ou de cartes d'occupation du sol (souvent produites à partir des images satellites).

À partir de ces deux sources de données (occupation du sol et utilisations agricoles de pesticides), des mesures d'exposition (écologiques) ont été construites à des échelles telles que la commune (ou le comté, équivalent du canton, aux États-Unis). Le niveau d'exposition aux pesticides agricoles, identique pour tous les sujets de la commune, est alors évalué selon les études,

par la présence de cultures dans la commune ou le pourcentage de surface cultivée, par un score tenant compte de la surface de la culture et de la prédominance de cette même culture, par la combinaison des surfaces cultivées et de la quantité de pesticides utilisés sur ces cultures ou par les quantités de pesticides agricoles utilisés.

Plus récemment, des mesures d'exposition semi-individuelles ont été construites grâce à la géolocalisation des lieux de résidences des sujets en parallèle à la disponibilité de Systèmes d'Informations Géographiques (SIG) répertoriant les données disponibles sur l'occupation des sols (localisation des cultures) et, dans certains pays, l'utilisation agricole de pesticides. En Europe, une base de données géographiques appelée *Corine Land Cover* est disponible pour 1990, 2000 et 2006<sup>23</sup>. Elle est issue du traitement et de la photo-interprétation des images satellites et fournit l'inventaire de l'occupation des terres à l'échelle de 1 : 100 000. On dispose également pour toute l'Europe d'un système d'identification des exploitations agricoles construit sur la base des documents cartographiques (cadastre, photographies aériennes ou images satellites) à une échelle d'au moins 1 : 10 000<sup>24</sup>. En France, ce système est appelé registre parcellaire graphique agricole. Il est basé sur les déclarations volontaires des agriculteurs des surfaces de leurs exploitations et types de culture et il est mis à jour annuellement depuis 2004 à une échelle de 1 : 5 000. Cependant, les données les plus précises utilisées dans les études épidémiologiques sont celles de Californie. La Californie dispose depuis 1972 d'une base de données intitulée PUR (*Pesticide Use Report*) rapportant le type et la quantité de pesticides utilisés, la date des applications et le type de culture traitée, selon une grille constituée de carrés d'un mile de côté (1 609 m). En parallèle, des cartes des parcelles agricoles sont produites tous les 5-7 ans par le CDWR (*California Department of Water Resources*). Ainsi, le niveau d'exposition aux pesticides utilisés sur les champs agricoles à proximité du lieu de résidence peut être évalué par la surface de cultures ou la quantité de pesticides agricoles utilisés ou la combinaison des deux dans un rayon donné (le plus souvent 250 m, 500 m ou 1 km) autour du lieu de résidence (Xiang et coll., 2000 ; Meyer et coll., 2006 ; Rull et coll., 2006 ; Nuckols et coll., 2007).

L'accès à des données d'utilisations de pesticides sur une base géographique est un préalable nécessaire à une bonne recherche épidémiologique. La prise en compte des conditions météorologiques, de l'altitude, du relief, des budgets espace-temps des sujets (temps passé sur le lieu de travail en particulier) est à l'origine de développements en cours qui pourront améliorer les mesures épidémiologiques indirecte de l'exposition résidentielle de proximité aux pesticides agricoles.

23. *European Environment Agency*. <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/>

24. Issu d'un règlement européen (CE n° 1593/2000) qui oblige les États Membres à développer un système afin d'administrer et contrôler les aides de la Politique Agricole Commune (PAC).

## Validation des outils et méthodes

Pour valider les différentes méthodes décrites dans ce chapitre, il conviendrait de comparer les informations obtenues à l'aide des différents outils (questionnaires, expertise de calendriers professionnels, données météorologiques, matrice emploi-exposition générale, matrices développées dans le cadre de l'agriculture) à une méthode de référence, tel que cela a pu être parfois fait dans le cadre général de l'estimation des expositions professionnelles (Teschke et coll., 2002). Or, concernant les pesticides, aucun de ces outils n'est aujourd'hui considéré comme une méthode de référence. Des comparaisons ont parfois été effectuées entre matrices et calendriers de traitement d'agriculteurs par exemple (Miligi et coll., 1993 ; Nanni et coll., 1993), ou encore à l'aide de dosages biologiques spécifiques tels que par exemple les acétylcholinestérases pour la matrice sur les organophosphorés de London (London et coll., 1998). L'estimation de l'exposition aux insecticides par la matrice Finjem a également été comparée à celle d'un panel de trois experts : le degré de concordance ne dépassait pas 0,46, légèrement plus élevé que ceux qui étaient calculés entre la réponse aux questionnaires et la matrice ( $\kappa=0,38$ ) et entre la réponse aux questionnaires et l'expertise ( $\kappa=0,44$ ) (Benke et coll., 2001). Blair a pour sa part évalué l'auto-déclaration de pesticides par les participants à une étude en regard de l'information obtenue chez les distributeurs, et trouvé une concordance de 59 % pour les herbicides et les insecticides (Blair et Zahm, 1993).

**En conclusion,** les études épidémiologiques s'attachent à collecter des informations précises et complètes sur les expositions aux pesticides. Or, les caractéristiques d'usages de ces derniers (évolution au cours du temps, hétérogénéité des méthodes d'épandage, du type de produit...) impliquent des difficultés majeures pour l'obtention de ces données.

Les marqueurs biologiques permettent de mesurer ce que l'organisme a réellement absorbé et englobent les contributions des expositions pulmonaires, orale et cutanée. Cependant, la surveillance biologique nécessite une compréhension des phénomènes pharmacocinétiques qui sont impliqués dans le métabolisme du pesticide. Elle est donc limitée à certains produits dont le métabolisme est connu et qui génèrent des métabolites mesurables. De même, ces mesures ont un intérêt limité dans les études rétrospectives d'effets avec de longs temps de latence à l'exception des substances persistantes comme les organochlorés.

De nouvelles stratégies se sont développées au cours du temps pour optimiser les méthodes de mesure de l'exposition aux pesticides : amélioration des questionnaires, prise en compte d'un plus large éventail de circonstances exposantes, mise au point de matrices, développement d'index d'exposition, de marqueurs biologiques d'exposition, approche géographique. Ces stratégies permettent de mieux apprécier les paramètres d'exposition des groupes étudiés, aussi bien sur le plan quantitatif que qualitatif. Elles améliorent donc

nettement la validité interne des études épidémiologiques ou toxicologiques et accroissent leur capacité à mettre en évidence des risques de maladies. La validation de ces outils reste cependant une nécessité méthodologique.

L'utilisation de ces outils dépendra de différents critères et notamment des caractéristiques de l'étude (rétrospective ou prospective), des hypothèses de travail concernant les déterminants de l'exposition et sur lesquels on souhaite obtenir des données, du type d'information mobilisable (est-ce que les sujets pourront être interrogés, existe-t-il une base de données sur les expositions anciennes...). L'ensemble des méthodes décrites peuvent naturellement être combinées entre elles.

## BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT DC, GOULDING R, TATTON JO. Organochlorine pesticide residues in human fat in Great Britain. *Br Med J* 1968, **3** : 146-149

ALGUACIL J, KAUPPINEN T, PORTA M, PARTANEN T, MALATS N, et coll. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000, **44** : 391-403

ALGUACIL J, PORTA M, KAUPPINEN T, MALATS N, KOGEVINAS M, et coll. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003, **107** : 635-641

AMBROISE D, MOULIN JJ, SQUINAZI F, PROTOIS JC, FONTANA JM, et coll. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 387-393

BALDI I, LEBAILLY P, FABBRO-PERAY P, BOUTET E, DRUET-CABANAC M, et coll. Reconstitution de l'histoire des expositions aux pesticides : exemple de la matrice activité agricole exposition Pestimat. Observatoire des résidus des pesticides, Colloque 11 et 12 mars 2009, Paris

BALDI I, LEBAILLY P, JEAN S, ROUGETET L, DULAURENT S, MARQUET P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006, **16** : 115-124

BALDI I, LEBAILLY P, RONDEAU V, BOUCHART V, BLANC-LAPIERRE A, et coll. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012, **22** : 593-600

BAND PR, ABANTO Z, BERT J, LANG B, FANG R, et coll. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *Prostate* 2011, **71** : 168-183

BENKE G, SIM M, FRITSCHI L, ALDRED G, FORBES A, KAUPPINEN T. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg* 2001, **16** : 84-91

BJÖRKA J, ALBINA M, WELINDERA H, TINNERBERGA H, MAURITZSONB N, et coll. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med* 2001, **58** : 722-727

BLAIR A, TARONE R, SANDLER D, LYNCH CF, ROWLAND A, et coll. Reliability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. *Epidemiology* 2002, **13** : 94-99

BLAIR A, ZAHM SH. Patterns of pesticide use among farmers: implications for epidemiologic research. *Epidemiology* 1993, **4** : 55-62

BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034

BOSCH DE BASEA M, PORTA M, ALGUACIL J, PUIGDOMÈNECH E, GASULL M, et coll. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med* 2011, **68** : 332-338

BOUYER J, HÉMON D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993, **22** (suppl 2) : S57-S64

BRENDER JD, FELKNERM, SUAREZ L, CANFIELD MA, HENRY JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2010, **20**(1) : 16-22

BROUWER DH, BROUWER EJ, VAN HEMMEN JJ. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am J Ind Med* 1994, **25** : 573-88

BROWN LM, DOSEMECI M, BLAIR A, BURMEISTER L. Comparability of data obtained from farmers and surrogate respondents on use of agricultural pesticides. *Am J Epidemiol* 1991, **134** : 348-355

BUCKLEY JD, MEADOWS AT, KADIN ME, LE BEAU MM, SIEGEL S, et coll. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000, **89** : 2315-2321

CHRISTENSEN CH, PLATZ EA, ANDREOTTI G, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 92-96

DAURÈS JP, MOMAS I, BERNON J, GREMY F. A vine-growing exposure matrix in the Hérault area of France. *Int J Epidemiol* 1993, **22** (suppl 2) : S36-S41

DENNIS LK, LYNCH CF, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 812-817

DOSEMECI M, ALAVANJA MC, ROWLAND AS, MAGE D, ZAHM SH, et coll. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2002, **46** : 245-260

DRYVER E, BRANDT L, KAUPPINEN T, OLSSON H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health* 2004, **10** : 13-21

DUGAS J, NIEUWENHUIJSEN MJ, MARTINEZ D, ISZATT N, NELSON P, ELLIOTT P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med* 2010, **67**(3) : 196-200

FAROOQ U, JOSHI M, NOOKALA V, CHERIYATH P, FISCHMAN D, et coll. Self-reported exposure to pesticides in residential settings and risk of breast cancer: a case-control study. *Environ Health* 2010, **9** : 30

FIRESTONE JA, LUNDIN JI, POWERS KM, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, et coll. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010, **53** : 217-223

FIRESTONE JA, SMITH-WELLER T, FRANKLIN G, SWANSON P, LONGSTRETH WT, JR., et coll. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 91-95

GALANAUD JP, ELBAZ A, CLAVEL J, VIDAL JS, CORREZE JR, et coll. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord* 2005, **20** : 181-189

GAUTHIER E, FORTIER I, COURCHESNE F, PEPIN P, MORTIMER J, et coll. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001, **86** : 37-45

GRIMBUHLER S, DENIS A, HUGO E. Performance of agricultural cabs for protection against pesticides, AKAL Postdam, 8 et 9 mars, 2009

GUO J, PUKKALA E, KYRÖNEN P, LINDBOHM ML, HEIKKILÄ P, KAUPPINEN T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 97-103

HOAR SK, MORRISON AS, COLE P, SILVERMAN DT. An occupation and exposure linkage system for the study of occupational carcinogenesis. *J Occup Med* 1980, **22** : 722-726

HOFMANN JN, KEIFER MC, DE ROOS AJ, FENSKE RA, FURLONG CE, et coll. Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 375-386

HUNTER CG, ROBINSON J. Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD). I. Ingestion by human subjects for 18 months. *Arch Environ Health* 1967, **15** : 614-626

INERIS. Dieldrine. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Ineris. Version N°2-septembre 2011

INVS, LUCE D, FEVOTTE J, ARSLAN M, DELABRE L, et coll. Le programme Matgéné. Matrices emplois-expositions en population générale. État d'avancement-septembre 2005. 2006, 63 p

INVS, SPINOSI J, FÉVOTTE F, LE PROGRAMME MATPHYTO. Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, juin 2008, 16 p

KAUPPINEN T, TOIKKANEN J, PUKKALA E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 409-417

LEBAILLY P, BOUCHART V, BALDI I, LECLUSE Y, HEUTTE N, et coll. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg* 2009, **53** : 69-81

LOFFREDO CA, SILBERGELD EK, FERENCZ C, ZHANG J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001, **153**(6) : 529-536

LONDON L, MYERS J. Use of a crop and job specific exposure matrix for retrospective assessment of long term exposure in studies of chronic neurotoxic effects of agrichemicals. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 194-201

MACFARLANE E, GLASS D, FRITSCHI L. Is farm-related job title an adequate surrogate for pesticide exposure in occupational cancer epidemiology? *Occup Environ Med* 2009, **66** : 497-501

MEYER KJ, REIF JS, VEERAMACHANENI DN, LUBEN TJ, MOSLEY BS, NUCKOLS JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1589-1599

MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A, VINEIS P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1076** : 366-377

MILIGI L, SETTIMI L, MASALA G, MAIOZZI P, ALBERGHINI MALTONI S, et coll. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. The Working Group on Pesticide Exposure Assessment. *Int J Epidemiol* 1993, **22** (suppl 2) : S42-S45

NANNI O, AMADORI D, LUGARESI C, FALCINI F, SCARPI E, et coll. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 652-657

NANNI O, RICCI M, LUGARESI C, AMADORI D, FALCINI F, BUIATTI E. Iterative use of a priori exposure matrices to improve the characterization of chemical exposures in agricultural work studies. *Scand J Work Environ Health* 1993, **19** : 191-199

NUCKOLS JR, GUNIER R, RIGGS P, MILLER R, REYNOLDS P, WARD M. Linkage of the California Pesticide Use Reporting Database with spatial land use data for exposure assessment. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 684-689

OECD. Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural application. OECD Series on Testing and Assessment 2002, No. 9, OECD Publishing

OJAJÄRVI A, PARTANEN T, AHLBOM A, HAKULINEN T, KAUPPINEN T, et coll. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33** : 325-335

PANNETT B, COGGON D, ACHESON ED. A job-exposure matrix for use in population based studies in England and Wales. *Br J Ind Med* 1985, **42** : 777-783

PEOPLES SA, KNAAK J. Monitoring pesticide blood cholinesterase and analysing blood and urine for pesticides and their metabolites. In : Pesticide Residues and Exposure. PLIMMER JR (ed). ACS. Symp. Series No. 182, American Chemical Society, Washington DC, 1982

PLATO N, STEINECK G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 491-502

PUKKALA E, GUO J, KYRÖNEN P, LINDBOHM ML, SALLMÉN M, KAUPPINEN T. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** : 97-107

RULL RP, RITZ B, SHAW GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006, **163** : 743-753

SANTIBAÑEZ M, VIOQUE J, ALGUACIL J, BARBER X, GARCÍA DE LA HERA M, et coll. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain. *Occup Environ Med* 2008, **65**(11) : 774-781

SANTIBAÑEZ M, VIOQUE J, ALGUACIL J, DE LA HERA MG, MORENO-OSSET E, et coll. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur J Epidemiol* 2010, **25** : 721-730

TANNER CM, ROSS GW, JEWELL SA, HAUSER RA, JANKOVIC J, et coll. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009, **66** : 1106-1113

TARVAINEN L, KYRÖNEN P, KAUPPINEN T, PUKKALA E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *Int J Cancer* 2008, **123** : 653-659

TESCHKE K, OLSHAN AF, DANIELS JL, DE ROOS AJ, PARKS CG, et coll. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 2002, **59** : 575-93; discussion 594

TURNER MC, WIGLE DT, KREWSKI D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010, **118**(1) : 33-41

VERNER MA, BACHELET D, MCDUGALL R, CHARBONNEAU M, GUÉNEL P, HADDAD S. A case study addressing the reliability of polychlorinated biphenyl levels measured at the time of breast cancer diagnosis in representing early-life exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, **20** : 281-286

WEIDERPASS E, PUKKALA E, KAUPPINEN T, MUTANEN P, PAAKKULAINEN H, et coll. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 48-53

WEIDERPASS E, PUKKALA E, VASAMA-NEUVONEN K, KAUPPINEN T, VAINIO H, et coll. Occupational exposures and cancers of the endometrium and cervix uteri in Finland. *Am J Ind Med* 2001, **39** : 572-580

WILKES MF, WOOLLEN BH, MARSH JR, BATTEN PL, CHESTER G. Biological monitoring for pesticide exposure--the role of human volunteer studies. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : S189-S192

WOOD D, ASTRAKIANAKIS G, LANG B, LE N, BERT J. Development of an agricultural job-exposure matrix for British Columbia, Canada. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 865-873

WOOLLEN BH. Biological monitoring for pesticide absorption. *Ann Occup Hyg* 1993, **37** : 525-540

XIANG H, NUCKOLS JR, STALLONES L. A geographic information assessment of birth weight and crop production patterns around mother's residence. *Environ Res* 2000, **82** : 160-167

YOUNG HA, MILLS PK, RIORDAN D, CRESS R. Use of a crop and job specific exposure matrix for estimating cumulative exposure to triazine herbicides among females in a case-control study in the Central Valley of California. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 945-951

Tableau 3. II : Présentation des principales matrices agricoles

Référence Pays	Emploi/Tâches considérées	Périodes	Pesticides*	Sources des informations	Paramètres	Validation	Utilisation/Applications
London et Myers, 1998 Afrique du Sud	Arboriculture (pommes) + autres (viticulture, blé, agrumes, pommes de terre) Préparation (dehors/dedans) Application (selon matériel) Expositions indirectes Trempage animaux Maintenance	Pas de dimension historique	Organophosphorés Pas de détail par matière active	Données de ventes (kg/ha) Expertise Questionnaires (N=164)	Intensité En kg En équivalent biologiques basés sur DL50 Poids selon les tâches	Mesure de cholines téras es érythrocytaires Répétition à 3 mois du questionnaire (N=29)	Effets neurologiques Index cumulé et intensité moyenne sur la vie intégration d'autres paramètres (expositions récentes, EPI, expérience, usage domestique, eau boisson)
Daures et coll., 1993 France	Viticulture, Hérault	1950-1958 1958-1965 1965-1970 1970-1978 1978-1988	Produits solides Produits liquides I, F, H et familles 117 matières actives	Entretien auprès de 85 viticulteurs et relevés de leurs achats	Probabilité par période : nombre d'années utilisation ou travail Intensité : quantité moyenne/ha	Expertise Agronome de l'Institut Technique de la Vigne et du Vin (ITV France)	Calcul d'un index d'exposition cumulée : quantité/ha x surface x durée x probabilité
Miligi et coll., 1993 Italie	Polyculture méditerranéenne (blé, maïs, riz, avoine, fleurs, olives, arboriculture, betteraves, légumes, vignes) 14 zones géographiques	1950-1990	440 matières actives	Expertise d'agronomes Données ventes nationales	Probabilité (oui/non) par matière active Pas d'intensité ni de fréquence	Historiques de 26 agriculteurs Sensibilité=78,6 % Spécificité=54,8 %	Cancers (Miligi et coll., 2006)
Nanni et coll., 1993 Italie	Polyculture (céréales, arboriculture, betteraves, raisin, fraises, légumes, semences)	Pas de dimension historique	Nuisibles et matières actives Détails pour parathion, mancozèbe et DDT	Matrice <i>a posteriori</i>	Intensité en kg/ha Fréquence en nombre de traitement/an	Questionnaires auprès de 140 personnes	Dose cumulée (kg utilisés pendant la vie) Étude sur lymphomes et sarcomes (Nanni et coll., 1996)

Référence Pays	Emploi/Tâches considérées	Périodes	Pesticides <sup>a</sup>	Sources des informations	Paramètres	Validation	Utilisation/Applications
Young et coll., 2004 États-Unis, Californie	Agriculture (raisin, agrumes, maïs, amandes, noisettes, avocat, luzerne, olives, sapins Noël, sorgho) Préparation/ Application/ Plantation, labour, cueillette, taille... Tri, chargement, transport...	1974-1989 1990-1999	Triazines : atrazine, simazine, cyanazine	Données d'utilisation de la base de Californie sur les pesticides	Intensité : quantité/ha Poids selon les cultures et selon les tâches	À faire	Cancer de l'ovaire (Young et coll., 2004) Définition d'un index par triazine, en continu et en quartiles (non, bas, moyen, haut)
Wood et coll., 2002 Canada, Colombie britannique	Agriculture : 45 circonstances combinant l'intitulé d'emploi (N=6), la culture, la région (N=8) et la tâche (traitement, ré-entrée)	1950-1998	180 matières actives familles de pesticides	Avis d'experts et calendriers de traitement (N=129) Données de la PHED	Intensité dose absorbée 1) ré-entrée : équation ; 2) application base PHED Probabilité : <33 %, 34-66 %, >67 % Fréquence Nombre de jours de traitement Niveau danger : dose absorbée/dose de référence	À faire	Application sur cancer de la prostate (Band et coll., 2011)
Dick et coll., 2010 Angleterre, Écosse	Tâches exposant aux pesticides définies par la combinaison (N=81) d'un Usage x Nuisible x Période année Usage : culture, élevage, collectivités, aquaculture, usages domestiques, forêt, jardinage, divers	1945-2005 par décades : 50/60/70/80/ 90/00	Niveau/famille Insecticides : OP, OC, Carbamates, Autres Herbicides : C1 (atrazine, simazine...) D (diquat, paraquat), O (2,4-D, mecoprop,...), Autres (glyphosate, linuron, diuron, dinoseb) Fongicides : carbamates (dont dithio), autres Avicides Rodenticides	Expertise Questionnaires de l'étude Géo parkinson (N=290)	Exposition cutanée et respiratoire Intensité : score de 0 à 4 basé sur un % de la VLE pour l'inhalation et sur la contamination cutanée potentielle d'après une étude australienne pour l'exposition cutanée	À faire	Non

<sup>a</sup> Les matrices ne tiennent pas compte d'autres agents sauf dans l'étude de Wood et coll. (2002) où les agents biologiques et physiques sont pris en compte (N=110)  
I : insecticide ; F : fongicides ; H : herbicides ; EPI : équipement de protection individuelle ; OC : organochlorés ; OP : organophosphorés ; VLE : valeur limite d'émission ; PHED : North American Pesticide Handlers Exposure Database

II

Épidémiologie



La partie II présente l'analyse des données épidémiologiques concernant plusieurs pathologies chez l'adulte en lien avec l'exposition aux pesticides : huit localisations cancéreuses (lymphomes non hodgkiniens, leucémies, myélomes multiples, maladie de Hodgkin, cancer de la prostate, cancer du testicule, mélanomes malins et tumeurs cérébrales) ; trois pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, et maladie d'Alzheimer) ; les troubles cognitifs ; les troubles anxio-dépressifs ; les effets sur la fonction de reproduction. Deux chapitres sont consacrés respectivement à la grossesse et au développement de l'enfant et aux cancers de l'enfant en lien avec l'exposition aux pesticides. Les études rapportent les résultats observés pour les pesticides sans distinction ou bien parfois par catégorie (herbicide, insecticide, fongicide) ou encore par famille (organochlorés, organophosphorés, carbamates...) ou par substance active (lindane, DDT, malathion, carbaryl...).

Les données épidémiologiques sont recueillies à travers des études de cohortes, des études cas-témoins et des études transversales. Dans les études de cohorte prospective, un ensemble de personnes recrutées à un moment donné est suivi pour le problème de santé considéré, en prenant en considération les différents facteurs de risque et dans le cas présent l'exposition aux pesticides. La survenue de nouveaux cas est comparée entre la population exposée et celle non exposée. Dans cette expertise, il est souvent question de la cohorte prospective américaine *Agricultural Health Study* AHS qui est la plus grande cohorte d'agriculteurs et d'applicateurs de pesticides (plus de 50 000 personnes) et de leurs conjoints (30 000). Mise en place dans l'Iowa et la Caroline du Nord depuis 1993, l'*Agricultural Health Study* documente l'impact de pesticides spécifiques (sur 50 pesticides principaux analysés) essentiellement des insecticides ou des herbicides reflétant les spécificités agricoles des deux États dévolus largement aux grandes cultures et aux élevages. En France, la cohorte Agrican a débuté en 2005 sur 180 000 personnes affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA) dans 12 départements de France métropolitaine. Dans les études rétrospectives telles que des cohortes historiques et des études cas-témoins, les personnes recrutées (cas) présentent déjà le problème de santé considéré. Elles sont comparées à des personnes témoins ayant plusieurs points communs avec les cas (âge, sexe...). Le niveau d'exposition aux pesticides est documenté par l'utilisation de différents outils, allant du questionnaire oui/non ou de l'intitulé des professions, à des questionnaires élaborés, des algorithmes d'exposition cumulée ou l'utilisation de matrices emploi-expositions ou de dosages biologiques. Il existe également des études écologiques qui comparent la survenue d'une pathologie au sein de populations qui diffèrent sur l'exposition au niveau de régions géographiques.

Les études épidémiologiques permettent d'établir des associations entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de pathologies. L'association est quantifiée par des mesures statistiques comme le risque relatif (rapport de

l'incidence ou de la mortalité dans le groupe exposé et l'incidence ou mortalité dans le groupe non exposé). Pour démontrer un lien de cause à effet entre un facteur d'exposition et la survenue d'une pathologie, un ensemble d'arguments doit être apporté par un corpus de résultats d'enquêtes épidémiologiques, toxicologiques, mécanistiques... La plupart des pathologies, analysées dans cette expertise sont multifactorielles et se développent sur le long terme. Elles sont le plus souvent le résultat de l'effet de plusieurs facteurs agissant de concert et participant à des niveaux explicatifs différents (moléculaire, cellulaire, organisme, population). Il faut souligner qu'une absence d'augmentation de risque ne fait pas la preuve de l'innocuité du facteur d'exposition. Les possibilités d'erreur sont inhérentes à toute enquête épidémiologique (fluctuations aléatoires en fonction de la taille de l'échantillon, biais de sélection, biais liés aux erreurs de mesure, biais de confusion...). L'intervalle de confiance permet de définir une valeur minimale et une valeur maximale entre lesquelles se situe, pour un risque d'erreur donné, la valeur exacte du risque pour l'ensemble de la population. Plus l'échantillon est grand, plus cet intervalle est réduit et l'estimation du risque précise.

Pour acquérir plus de puissance statistique, plusieurs études peuvent être regroupées dans des méta-analyses ou des revues systématiques. La méta-analyse consiste à rassembler les données d'études comparables et de les ré-analyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Cependant, il est important de tenir compte de l'hétérogénéité des études au moyen du test d'hétérogénéité (négatif, les études sont homogènes et leurs regroupements est licite) et de procéder, le cas échéant à une stratification des analyses selon le type d'étude, la mesure de l'exposition, les populations... Il est possible d'établir une « hiérarchie » dans la puissance des études, situant la méta-analyse au sommet de la pyramide, puis la revue systématique, l'étude de cohorte et l'étude cas-témoins. Cependant une étude cas-témoin rigoureuse reposant sur une très bonne caractérisation de l'exposition aux pesticides et un diagnostic fin de la pathologie est susceptible de moduler cette hiérarchie.

Dans cette expertise, l'analyse des données épidémiologiques a porté sur plusieurs pathologies répertoriées dans les travaux antérieurs comme potentiellement associées à une exposition aux pesticides. Elle a permis de mieux qualifier ce lien au vu des études les plus récentes. D'autres pathologies comme les cancers digestifs, le cancer du poumon, du rein, de la vessie, de la thyroïde... qui n'ont pas pu être traitées par le groupe d'experts rassemblés pour cette expertise, mériteraient une analyse complémentaire.

# 4

## Lymphomes non-hodgkiniens

Les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. D'un point de vue clinique, ces affections s'expriment par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment les ganglions lymphatiques. En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur distribution anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe et ont une expression clinique très hétérogène. Il n'existe donc pas de présentation clinique type ou spécifique.

### Classification

La classification des lymphomes est très complexe et évolue constamment suivant l'état des connaissances. Plusieurs systèmes de classifications existent et parmi eux citons la classification européo-américaine (REAL) (Harris et coll., 1994) dont s'inspire largement la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé en vigueur actualisée en 2008 (Swerdlow et coll., 2008). Cette dernière ne regroupe plus, à la différence de la classification REAL, les lymphomes selon leur grade de malignité mais les classe sur la base de critères cytologiques (grandes ou petites cellules), histologiques (nodulaires ou diffus), immunophénotypiques (selon les marqueurs antigéniques de surface), cytogénétiques et moléculaires (Drouet et coll., 2010). Dans cette dernière classification, les LNH sont répartis en entités clinico-biologiques de pronostic très différent. De manière très simplifiée, les LNH sont répertoriés en lymphomes à cellules B ou T selon leur type histologique. Les types les plus fréquents étant le lymphome diffus de type B à larges cellules (30-40 % des lymphomes dans les pays occidentaux) et les lymphomes folliculaires (20-30 %) (Jaffe et coll., 2001). L'agressivité clinique des LNH est corrélée au diagnostic histologique. Pour les LNH agressifs, la forme histologique la plus fréquente est le lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 % des formes agressives) alors que pour les LNH indolents c'est le lymphome folliculaire de type B (environ 80 % des formes indolentes) (Alexander et coll., 2007). Très souvent les systèmes de classification n'ont pas été utilisés dans les études épidémiologiques bien que des types spécifiques de LNH aient été étudiés dans certaines études.

## Critères de diagnostic

Fondamentalement, le diagnostic de lymphome est fondé sur la mise en évidence d'une prolifération de cellules désorganisant l'architecture normale du tissu lymphoïde concerné et/ou infiltrant des tissus non lymphoïdes. Leur détection sur la base de l'aspect morphologique, lors des stades initiaux, est problématique car tout lymphocyte normal peut engager un processus de dédifférenciation, prolifération et différenciation au cours d'une réponse immune physiologique. Ainsi, le diagnostic peut être évoqué à partir d'un examen cytologique du sang, de la moelle osseuse, d'un liquide d'épanchement ou d'une aspiration de suc ganglionnaire mais il doit être confirmé sur un matériel biopsique d'un tissu infiltré.

Le diagnostic est généralement posé suite à la découverte d'adénopathies souvent multiples qui peuvent siéger dans toutes les aires ganglionnaires avec une prédominance au niveau cervical et axillaire. Les atteintes extra-ganglionnaires sont fréquentes et peuvent concerner tous les tissus avec une prédilection particulière pour la moelle, la rate, le tube digestif, la sphère ORL, la peau, le poumon, le foie, la plèvre, l'os, les reins, le système nerveux central. Les localisations préférentielles extra-ganglionnaires sont dépendantes du type histologique du LNH. Le diagnostic de LNH est donc essentiellement histologique et repose sur des prélèvements biopsiques (ganglionnaire et/ou tissulaire) (Drouet et coll., 2010).

## Incidence et mortalité

### Données d'incidence et de mortalité en France en population générale

Les données épidémiologiques françaises d'incidence sont estimées (depuis 1980) au niveau national à partir de registres départementaux qui couvrent environ 20 % de la population. Les données de mortalité sont issues du fichier national (CepiDC) qui reprend les données de mortalité, disponibles au niveau national depuis 1950.

En France, avec près de 12 000 nouveaux cas par an (11 631 estimés en 2011 dont 54,9 % chez l'homme), les LNH représentent un peu plus de 3 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situent, par leur fréquence, au 7<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 5<sup>e</sup> chez la femme. En 2005, l'incidence standardisée à l'âge de la population mondiale était de 12,1 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 8,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme avec un *sex-ratio* de 1,2. L'incidence qui présentait une forte augmentation entre 1980 et 2005 (taux annuels moyens d'évolution de 2,7 % chez les hommes et de 2,9 % chez les femmes) stagne sur la période 2000-2005, de manière plus tangible chez les hommes, et liée à une contribution plus importante

des cohortes jeunes. Cette stagnation pourrait traduire une diminution de prévalence d'exposition à des facteurs de risque pour les cohortes plus jeunes (Monnereau et coll., 2008). L'incidence des LNH augmente avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 65 ans (même si certains types de LNH se manifestent plus spécifiquement chez des sujets plus jeunes) (Drouet et coll., 2010).

Des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en 2011<sup>25</sup> ont été publiées récemment (Inca, 2011). Elles s'appuient sur la modélisation statistique des données observées d'incidence provenant des registres sur la période 1975-2006 et sur les données de mortalité observées jusqu'en 2008 (tableau 4.1).

**Tableau 4.1 : Projection pour l'année 2011 de l'incidence du LNH et de la mortalité en France (d'après Inca, 2011)**

	Incidence			Mortalité		
	Effectifs	Taux d'incidence	Rang	Effectifs	Taux de mortalité	Rang
Homme	6 381	12,5	7	1 991	3,1	8
Femme	5 250	8,3	5	1 684	1,7	6

Taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

D'après les projections 2011, les décès dus aux LNH sont estimés à 3 675, avec une surmortalité masculine de 1,13. Les LNH représentent 2,4 et 2,7 % de l'ensemble des décès par cancers respectivement chez l'homme et chez la femme avec des taux de mortalité standardisés de 3,1 et de 1,7 (pour 100 000 personnes-année). L'évolution de la mortalité suit la même tendance que celle de l'incidence mais la précède dans le temps : après une augmentation jusqu'aux environs de 1995 (Monnereau et coll., 2008), la mortalité par LNH diminue de 1,6 % par an chez l'homme et de 2,2 % par an chez la femme (Hill et coll., 2009). Cette diminution est probablement due aux progrès thérapeutiques (Monnereau et coll., 2008). La comparaison des évolutions de la mortalité et de l'incidence entre 1980 et 2005 montre une stabilité de l'incidence des LNH dans les années récentes et une diminution de la mortalité tant chez les hommes que chez les femmes (Hill et coll., 2009).

Rappelons que les LNH représentent un groupe de pathologies très hétérogènes dont chaque entité possède une étiologie et une épidémiologie propre. L'interprétation des tendances évolutives récentes de mortalité et d'incidence de ces lymphomes peut, en outre, être compliquée par l'évolution des

25. <http://www.invs.sante.fr/Dossier-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite>

classifications (la dernière classification de l'OMS intégrant les codes des lymphomes lymphoblastiques et des leucémies prolymphocytaires), par une meilleure détection possible de la maladie ou par l'amélioration de la qualité de l'enregistrement des cas (Monnereau et coll., 2008).

### **Fréquences de la pathologie au niveau mondial : variations spatio-temporelles**

Au niveau mondial, les LNH représentent la dixième pathologie maligne. Selon les données Globocan<sup>26</sup> 2008 portant sur 20 régions du monde, les taux d'incidence de LNH pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge et sur la population mondiale, sont estimés à 5,1 pour les deux sexes, 6,1 pour les hommes et 4,2 pour les femmes, ce qui représente respectivement 2,8 % ; 3,0 % et 2,6 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer estimés (Ferlay et coll., 2010a). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions du monde les plus développées (Amérique du nord, Australie, Nouvelle-Zélande et Europe), avec une estimation du nombre de nouveaux cas de 95 000 hommes et 64 000 femmes contre 37 000 hommes et 33 000 femmes dans les régions en voie de développement (Globocan, 2008) ; les taux les plus faibles ont été rapportés pour les Caraïbes et l'Europe centrale et de l'est (Globocan, 2008). Les estimations de 2008 les placent au 10<sup>e</sup> rang dans les 40 pays européens étudiés (Ferlay et coll., 2010b).

La répartition géographique des différents types de LNH est très variable : on note la prédominance des lymphomes folliculaires et diffus à grandes cellules B dans les pays occidentaux, des lymphomes T souvent agressifs en Asie et des lymphomes de Burkitt en Afrique (Müller et coll., 2005).

En 2008, le nombre de décès par LNH au niveau mondial a été estimé à 191 000 (109 000 hommes et 81 000 femmes), soit environ 2,5 % de l'ensemble des mortalités dues à des cancers. Les taux de mortalité dus aux LNH pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge et sur la population mondiale, sont estimés à 2,7 pour les deux sexes, 3,3 pour les hommes et 2,1 pour les femmes (Ferlay et coll., 2010a). L'estimation du nombre de décès dans les régions les plus développées étant 37 000 hommes et 33 000 femmes contre 71 000 hommes et 48 000 femmes dans les régions en voie de développement (Ferlay et coll., 2010a).

Durant les années 1970 et 1980, l'incidence mondiale des LNH s'est accrue de façon constante avec une augmentation annuelle du taux d'incidence d'environ 3-4 % aux États-Unis, ce qui correspond pratiquement à un doublement des taux. Cette augmentation concernait toutes les tranches d'âge excepté les moins de 15 ans et apparaissait surtout parmi la population la plus âgée,

et plus rapidement dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Cette augmentation était plus élevée chez les hommes que chez les femmes, chez les caucasiens que chez les afro-américains, le rythme d'accroissement de ces taux d'incidence parmi ces quatre groupes étant sensiblement identique (Reyes, 2001 ; Müller et coll., 2005). Depuis les années 1990, le taux d'incidence stagne aussi bien aux États-Unis qu'en Europe (Alexander et coll., 2007).

De la même manière que l'incidence, les taux de mortalité ont augmenté jusqu'au début des années 1990. Selon les données de l'OMS couvrant la période 1990-2006 pour 11 pays de différentes parties du monde, les taux de mortalité ont diminué pour 10 pays depuis la deuxième moitié des années 1990, à l'exception de la Russie qui avec le taux le plus faible montre une augmentation durant les dernières années (Saika et Zhang, 2011). Cette diminution est plus marquée pour les États-Unis et l'Australie qui présentaient les taux les plus élevés : ceux-ci se rapprochent de ceux observés en Europe. Les taux les plus élevés en Europe ont été observés pour le Royaume-Uni et les plus faibles pour l'Espagne et l'Allemagne (Saika et Zhang, 2011). Entre 2000 et 2004, la survie des patients atteints de LNH augmente entre 37 % et 62 % parmi les pays européens. L'augmentation des taux observés jusqu'au milieu des années 1990 peut partiellement être attribuée à l'épidémie de VIH et aux LNH associés au Sida. Cependant ces infections virales à elles seules, comme un meilleur diagnostic des LNH et de nouvelles définitions qui auraient favorisé l'inclusion de davantage de cas, ne peuvent expliquer l'ampleur de cette augmentation (pour revue voir Alexander et coll., 2007). Bien qu'aucun facteur spécifique n'ait pu être identifié, certains auteurs considèrent que d'importants changements dans l'exposition à des facteurs de risque peuvent avoir contribué aux augmentations observées (Liu et coll., 2003).

## Étiologie, facteurs de risque connus

L'étiologie des LNH reste largement méconnue. Si un certain nombre de facteurs de risque ont été établis (certains spécifiques de types particuliers de LNH), ils ne comptent que pour une faible proportion du nombre total de cas. Parmi eux, citons certaines infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, le virus du lymphome humain à cellules T de type 1, le virus Epstein-Barr (virus de herpès responsable d'environ 8 % des décès) (Hill et coll., 2009), le virus de l'hépatite C, des infections bactériennes (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*) ainsi que l'affaiblissement du système immunitaire (immunosuppression résultant d'une infection virale, prise de médicaments immunosuppresseurs, maladies auto-immunes ou encore troubles héréditaires). Ces dernières dizaines d'années, les recherches sur l'étiologie du LNH se sont davantage orientées vers des expositions à des agents de l'environnement (exposition à des radiations ionisantes ou aux UV), à des agents chimiques résultant d'expositions professionnelles (solvants, benzène,

pesticides...) ou autres (colorants pour cheveux), mais les résultats de ces études sont souvent contradictoires. Un nombre plus limité d'études ont porté sur les habitudes alimentaires, les facteurs familiaux et les polymorphismes génétiques (revues dans Müller et coll., 2005, Eriksson et coll., 2008 ; et Alexander et coll., 2007).

Les pesticides ont été suggérés comme facteurs de risque pour les LNH à partir de résultats d'études menées sur des agriculteurs, des applicateurs de pesticides, des travailleurs en industrie de synthèse des pesticides, des travailleurs sur des sites de production chimique et des vétérans militaires ayant servi au Vietnam. Une synthèse de ces données fait l'objet des paragraphes suivants.

## **Exposition professionnelle aux pesticides et lymphomes non-hodgkiniens**

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et lymphomes non-hodgkiniens sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. L'analyse de ces données est structurée de la façon suivante : une première partie fait la synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet, suivie d'une présentation des résultats de la grande cohorte prospective américaine (l'*Agricultural Health Study*) et enfin sont présentés des résultats obtenus par familles chimiques à partir des études de cohortes et des études cas-témoins.

### **Méta-analyses**

Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées (tableau 4.II) (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1997 ; Khuder et coll., 1998 ; Acquavella et coll., 1998 ; Boffetta et de Vocht, 2007 ; Mehri et coll., 2007 ; Jones et coll., 2009). Parmi elles, trois portaient spécifiquement sur les LNH, une sur les cancers hématopoïétiques et trois sur l'ensemble des cancers. Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses varie de 6 à 47, publiées entre 1980 et 2005 (tableau 4.II). Selon les activités professionnelles considérées, cinq des sept méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur agricole, une concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) et une se rapporte à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole (Mehri et coll., 2007).

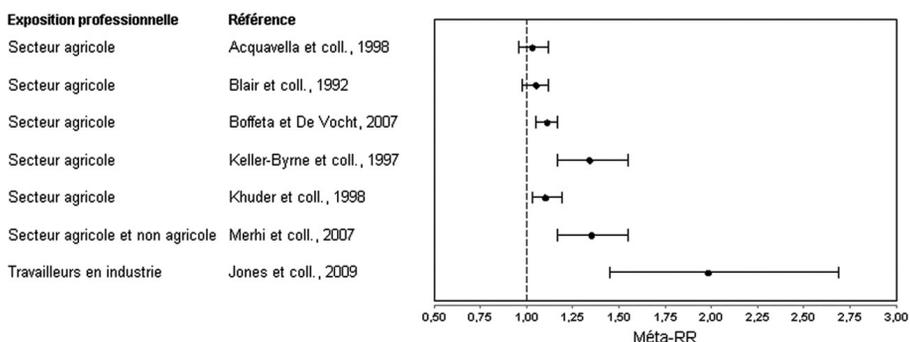
Globalement, les 5 méta-analyses portant sur le secteur professionnel agricole soulignent un excès de risque de survenue de LNH allant de 3 % à 34 % dans ces populations comparé à la population générale. Cette augmentation atteint un seuil de significativité statistique dans 3 méta-analyses

(Keller-Byrne et coll., 1997 ; Khuder et coll., 1998 ; Boffetta et de Vocht, 2007). L'absence de résultat statistiquement significatif dans celles de Blair et coll. (1992) et d'Acquavella et coll. (1998) pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques, et plus particulièrement par la non-inclusion des études épidémiologiques ciblant une seule pathologie dans une même activité professionnelle. De plus, Boffetta et de Vocht (2007) de même que Khuder et coll. (1998) ont inclus dans leurs méta-analyses des études plus récentes (tableau 4.II). Il faut signaler que les résultats de ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendants : deux d'entre elles (Acquavella et coll., 1998 et Boffetta et de Vocht, 2007) sont des réactualisations (mises à jour) d'autres méta-analyses (de Blair et coll., 1992 et de Khuder et coll., 1998, respectivement). Par ailleurs, un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) avec un excès de risque de survenue de LNH de 98 %.

Dans leur méta-analyse combinant à la fois des expositions agricoles et non-agricoles, Mehri et coll. (2007) ont rapporté une valeur d'excès de risque de 35 % par rapport à la population générale.

La plupart des auteurs des 7 méta-analyses ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques dont ils ont recherché des causes possibles en réalisant des stratifications pour plusieurs facteurs (type d'enquête épidémiologique, localisation géographique, sexe, type d'activité professionnelle, classe de pesticide) (figure 4.1).



**Figure 4.1 : Résultats des méta-analyses sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les lymphomes non-hodgkiniens (méta-RR et intervalle de confiance)**

Dans deux méta-analyses dans lesquelles les études ont été regroupées selon le type d'enquête épidémiologique, une augmentation statistiquement

significative du risque a été mise en évidence uniquement dans les études cas-témoins, aucune augmentation n'apparaît dans les études de cohorte (Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1998). Trois autres méta-analyses incluant exclusivement (Mehri et coll., 2007) ou presque exclusivement (Keller-Byrne et coll., 1997 ; Boffetta et de Vocht, 2007) des études cas-témoins, montrent également une augmentation significative du risque. En revanche, les résultats de Jones et coll. (2009), n'incluant que des études de cohortes, montrent une augmentation statistiquement significative du risque observé (1,98 ; IC 95 % [1,45-2,65]). Ces différences pourraient être dues à la population concernée : l'analyse de Jones et coll. (2009) porte sur des travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques alors que celles d'Acquavella et coll. (1998) et de Khuder et coll. (1998) concernent une exposition professionnelle dans le secteur agricole.

Un excès de risque a été rapporté quel que soit l'origine géographique des populations (États-Unis, Europe, autres) mais le seuil de significativité statistique n'a été atteint que pour les États-Unis (Khuder et coll., 1998). Les résultats de la méta-analyse de Keller-Byrne et coll. (1997) combinant uniquement des études du centre des États-Unis confirment cette observation.

Seuls Khuder et coll. (1998) ont effectué une méta-analyse des études réalisées chez les femmes (n=11), celle-ci ne révèle pas d'augmentation du risque (méta-RR=0,93 ; IC 95 % [0,82-1,06]).

Dans le secteur professionnel agricole, Boffetta et de Vocht (2007) ont distingué les éleveurs des cultivateurs. D'après leurs résultats, les éleveurs seraient davantage concernés par une augmentation (statistiquement significative) du risque de LNH (et plus particulièrement de la forme SLL (*small lymphocytic lymphoma*) ; métaRR=5,81 ; IC 95 % [2,01-16,8]) que les cultivateurs pour lesquels une augmentation n'a pas été mise en évidence. Ces résultats peuvent soulever l'hypothèse d'une origine virale du LNH chez les éleveurs, bien que ceux-ci soient exposés aux pesticides, et en particulier aux insecticides avec des modalités d'exposition particulières (bains contenant des insecticides).

Ces derniers auteurs ont également stratifié les données pour l'ensemble des agriculteurs selon les types de LNH. Un risque plus élevé a été observé pour les *small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia* (métaRR=5,0 ; IC 95 % [2,9-8,8]) que pour les lymphomes de type folliculaire (métaRR=1,3 ; IC 95 % [0,8-2,0]) et les lymphomes diffus (métaRR=1,2 ; IC 95 % [0,8-1,7]).

Concernant les pesticides potentiellement impliqués, peu de données sont disponibles dans les méta-analyses. Deux d'entre elles (Khuder et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009) en combinant les données pour une classe de pesticides, les phénoxyherbicides, ont rapporté une augmentation statistiquement significative du risque. Cet excès de risque en secteur professionnel agricole (Khuder et coll., 1998) a pu être confirmé grâce aux données rapportées dans l'étude

de Pearce et McLean (2005). À partir de ces données, une quantification du risque a montré une augmentation statistiquement significative de celui-ci quand toutes les études (N=15, publiées entre 1981 et 2001) sont combinées (méta-RR=1,68 ; IC 95 % [1,34-2,10]), de même que pour le regroupement limité aux études cas-témoins (méta-RR=1,74 ; IC 95 % [1,36-2,23] ; N=13) ; la combinaison des études de cohortes montrant une augmentation non statistiquement significative du risque (méta-RR=1,33 ; IC 95 % [0,97-1,83] ; N=2) (Van Maele-Fabry ; données non publiées) vraisemblablement en raison du faible nombre de cohortes disponible.

En résumé, les 7 méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de LNH ont globalement rapporté une augmentation significative du risque pour cinq d'entre-elles. Une seule classe de pesticides, les phénoxyherbicides, a fait l'objet d'investigations dans deux méta-analyses. Elles ont mis en évidence une association significative avec le développement de LNH.

### **Cohortes *Agricultural Health Study* et Agrican**

Deux cohortes prospectives se sont intéressées aux effets potentiels de l'exposition aux pesticides sur la santé des applicateurs de pesticides et de leurs conjoints. *L'Agricultural Health Study* est une cohorte américaine mise en place dans l'Iowa et la Caroline du Nord depuis 1993. *L'Agricultural Health Study* documente l'impact de pesticides spécifiques (substance active) en tenant compte des facteurs de risques spécifiques. Cette grande cohorte comporte néanmoins un certain nombre de limites :

- les 50 pesticides principaux analysés (voir liste en annexe 3) sont essentiellement des insecticides (n=21) ou des herbicides (n=18) reflétant les spécificités agricoles des deux États inclus (Iowa et Caroline du Nord) dévolus largement aux grandes cultures et aux élevages ;
- les personnes exposées aux pesticides sont essentiellement des hommes agriculteurs blancs dont les tâches majeures associées à l'exposition sont les traitements sans prise en compte des contacts indirects avec les substances (notamment contacts lors de tâches de ré-entrée dans les cultures très fréquentes en maraîchage, arboriculture et viticulture) ;
- l'identification des pesticides utilisés se fait uniquement sur le déclaratif des personnes interrogées à qui sont proposées les noms des matières actives avec un exemple indicatif d'un nom de spécialité commerciale. En France, la cohorte Agrican a débuté en 2005 sur 180 000 personnes affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA) dans 12 départements de France métropolitaine. Une synthèse des résultats concernant les LNH, obtenus suite à une exposition aux pesticides pris dans leur ensemble, est présentée ci-dessous. Les données plus détaillées sont présentées dans les parties par familles chimiques ou par substances actives.

### ***Agricultural Health Study***

L'incidence des LNH observée chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides, les applicateurs professionnels et chez leurs conjoints potentiellement exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale. À part pour les conjoints, les valeurs observées lors de la dernière réévaluation (Koutros et coll., 2010) incluant les données jusqu'au 31 décembre 2006 sont même légèrement inférieures à celles rapportées par Alavanja et coll. (2005) incluant les données observées jusqu'en décembre 2002. Bien que, d'une manière générale, les cancers lympho-hématopoïétiques soient moins fréquents chez les conjoints que chez les applicateurs, une augmentation statistiquement significative d'un certain type de lymphomes (de la zone marginale) a été observée parmi les conjoints des applicateurs issus de l'Iowa (SIR=2,34 ; IC 95 % [1,21-4,09]) mais pas de Caroline du Nord. Il se pourrait que cette augmentation soit due à des infections liées à des expositions aux animaux de ferme (les exploitants agricoles dans l'Iowa élèvent davantage de bétail qu'en Caroline du Nord). Signalons également que ce type de lymphome a été associé à une exposition aux pesticides dans une autre étude (Fagioli et coll., 1994).

Sachant qu'un déficit était observé dans l'*Agricultural Health Study* pour l'ensemble des cancers, Koutros et coll. (2010) ont voulu tenir compte de ce facteur en calculant des ratios d'incidence standardisés (SIR) relatifs (rSIR) en divisant la valeur observée pour un site déterminé par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celle de ce site. En procédant de la sorte, les exploitants agricoles applicateurs présentent un excès de risque significatif de survenue de LNH de 17 % et leurs conjoints de 38 %. Une augmentation statistiquement significative du risque est également apparue pour d'autres formes de LNH (tableau 4.III). Les résultats suggèrent que le risque serait limité aux lymphomes impliquant des cellules B, une augmentation du risque étant observée aussi bien chez les exploitants agricoles applicateurs que chez leurs conjoints.

Les taux de mortalité dus aux LNH observés au sein de l'AHS jusqu'en 2007 diffèrent entre les applicateurs de pesticides et leurs conjoints : une diminution du risque a été observée chez les applicateurs alors qu'on assiste à une légère augmentation chez les conjoints mais dans les deux cas, ces variations ne sont pas statistiquement significatives. Les valeurs de mortalité rapportées à la mortalité toutes causes ont montré une augmentation statistiquement significative des décès par cancers par rapport aux autres causes ainsi qu'une augmentation significative des mortalités dues au LNH aussi bien chez les applicateurs que chez les conjoints (Waggoner et coll., 2011).

**Tableau 4.III : Incidences des différentes formes de LNH dans l'Agricatural Health Study**

Référence	LNH	Applicateurs exploitants agricoles	Applicateurs professionnels	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
<b>Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]</b>				
Alavanja et coll., 2005	Tous	1,02 [0,84-1,22]	0,96 [0,35-2,10]	0,88 [0,64-1,19]
Koutros et coll., 2010	Tous	0,99 [0,86-1,14]	0,82 [0,38-1,56]	0,99 [0,79-1,22]
	B-cell	1,03 [0,88-1,20]	0,86 [0,37-1,69]	1,06 [0,83-1,32]
	DLBCL	1,08 [0,85-1,36]	-	1,07 [0,73-1,51]
	LF	1,02 [0,73-1,38]	-	0,99 [0,62-1,48]
	LLC/SLL/LCM	1,28 [0,89-1,79]	-	-
	LZM	0,84 [0,40-1,54]	-	1,77 [0,94-3,03]
	T-cell	0,83 [0,43-1,45]	-	-
	LNH, NOS	0,79 [0,44-1,30]	-	-
<b>Ratio d'incidence standardisé relatif (RSIR) [IC 95 %]</b>				
Koutros et coll., 2010	Tous	<b>1,17 [1,01-1,35]</b>	NR	<b>1,38 [1,11-1,72]</b>
	B-cell	<b>1,22 [1,04-1,42]</b>	NR	<b>1,47 [1,17-1,85]</b>
	DLBCL	<b>1,27 [1,01-1,60]</b>	NR	<b>1,48 [1,05-2,10]</b>
	LF	1,20 [0,88-1,62]	NR	1,36 [0,90-2,05]
	LLC/SLL/LCM	<b>1,51 [1,08-2,12]</b>	NR	-
	LZM	0,99 [0,53-1,83]	NR	<b>2,45 [1,42-4,23]</b>
	T-cell	0,97 [0,55-1,71]	NR	-
	LNH, NOS	0,92 [0,56-1,53]	NR	-
<b>Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]</b>				
Référence	LNH	Applicateurs (tous) : données combinées		Conjoints de tous les applicateurs
Waggoner et coll. 2011	Tous	0,84 [0,67-1,03]		1,1 [0,80-1,50]
<b>Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]</b>				
Waggoner et coll. 2011	Tous	<b>1,57 [1,27-1,93]</b>		<b>2,15 [1,58-2,93]</b>

DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; LLC/SLL/LCM : leucémie lymphoïde chronique/*small lymphocytic lymphoma*/lymphome à cellules du manteau ; LZM : lymphome de la zone marginale ; NOS : *non otherwise specified* ; - : moins de 5 cas rapportés ; NR : données non rapportées

### Agrican

La cohorte Agrican est encore trop récente pour permettre de disposer de données suffisantes pour chaque type de cancer lympho-hématopoïétique. Les

premiers résultats de l'enquête Agrican (juin 2011) ont montré une diminution des décès par « cancer du sang » de 11 % chez les hommes de la cohorte par rapport à la population générale et une augmentation de 2 % chez les femmes. Ces données ne sont pas significativement différentes de celles observées dans la population générale.

En résumé, les données disponibles de la cohorte AHS montre que ni l'incidence des LNH ni la mortalité, observées chez les applicateurs exploitants agricoles, professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est statistiquement différente de celle de la population générale. Quand ces valeurs sont exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour plusieurs formes de LNH.

## **Exposition à des familles chimiques ou substances actives de pesticides**

Dans cette partie, l'analyse porte sur les publications ayant fait mention d'une famille de pesticides ou d'un pesticide bien spécifique. Les résultats des études portant sur l'impact possible des pesticides sur les LNH au sein de la population générale ne seront présentés que pour les organochlorés.

### **Organochlorés**

Un nombre important d'études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés (aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, toxaphène...) et LNH (tableau 4.IV).

#### ***Études de cohortes***

Plusieurs cohortes de travailleurs dans des industries dont cinq sont situées aux États-Unis (production de chlordane, heptachlore, endrine, aldrine, dieldrine, DDT), une aux Pays-Bas (production d'aldrine, dieldrine, endrine) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés) ont été suivies. Aucune des dernières mises à jour n'a rapporté de cas de LNH (Wong et coll., 1984 ; Amoateng-Adjepong et coll., 1995 ; Rapiti et coll., 1997 ; Van Amelsvoort et coll., 2009).

La relation entre l'incidence de cancers et l'utilisation de pesticides organochlorés par des applicateurs de pesticides dans la cohorte prospective AHS a

été étudiée par Purdue et ses collaborateurs en 2007 (Purdue et coll., 2007). En exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie, pondérée par l'intensité de l'exposition (IWLD), l'utilisation d'organochlorés dans leur ensemble, a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH. Quand l'analyse est réalisée par organochloré (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlore, lindane, toxaphène), une augmentation du risque de LNH a été observée uniquement pour le lindane : une augmentation statistiquement significative de l'incidence des LNH a été observée chez les agriculteurs pour la catégorie d'exposition la plus élevée (tertile le plus élevé) (RR=2,60 ; IC 95 % [1,10-6,40]) suite à une exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition (IWLD), avec l'existence d'une tendance exposition-réponse significative (*trend*). Quand l'exposition est exprimée en nombre de jours de vie, l'augmentation du risque n'atteint plus le seuil de significativité statistique.

### **Études cas-témoins**

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte internationale (essentiellement européenne) de travailleurs en production de pesticides et d'applicateurs a montré une faible augmentation (non statistiquement significative) du risque de LNH suite à une exposition au lindane mais aucune association avec le DDT (Kogevinas et coll., 1995).

En Islande, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'éleveurs de moutons montre une forte augmentation du risque de LNH suite à une exposition à l'hexachlorocyclohexane chez les propriétaires de moutons en possédant 100 et plus (Rafnsson, 2006). Dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), aucune augmentation de risque n'a été observée pour une exposition au toxaphène (Mills et coll., 2005).

Plusieurs auteurs ont regroupé (« poolé ») les données d'études cas-témoins ayant suivi la même méthodologie (*design*) afin de pallier partiellement aux limitations résultant du faible nombre de cas disponibles dans chacune d'elles.

Ainsi, les données de trois études cas-témoins réalisées au Nebraska, dans l'Iowa, au Minnesota et au Kansas ont été poolées afin d'étudier le risque lié à une exposition professionnelle à un pesticide particulier comme le DDT (Baris et coll., 1998) ou le lindane (Blair et coll., 1998) ou encore à des combinaisons de plusieurs pesticides (De Roos et coll., 2003). Une augmentation significative du risque de LNH a été observée après exposition au DDT suite à son utilisation en culture (OR=1,5 ; IC 95 % [1,1-2,1]) et parmi les agriculteurs l'ayant utilisé plus de 5 jours par an (OR=2,6 ; IC 95 % [1,1-5,9]) mais l'évidence de cette association est faible étant donnée la diminution des valeurs après ajustement pour l'utilisation d'autres pesticides (Baris et coll., 1998) jusqu'à une absence d'association (De Roos et coll., 2003). Le regroupement

des données de deux études suédoises (l'une portant sur les LNH et l'autre sur les leucémies à tricholeucocytes) a montré une association non statistiquement significative entre exposition au DDT et LNH (Hardell et coll., 2002).

L'exposition au lindane (OR=1,5 ; IC 95 % [1,1-2,0]) et plus particulièrement son utilisation en culture (OR=1,9 ; IC 95 % [1,1-3,3]) par des agriculteurs l'ayant utilisé depuis plus de 20 ans avant le diagnostic (OR=1,7 ; IC 95 % [1,1-2,5]) est associée à une augmentation du risque de LNH (Blair et coll., 1998). Il n'est cependant pas exclu que cette augmentation du risque soit due au hasard étant donnée la diminution des valeurs après ajustement pour l'utilisation de certains autres pesticides (organophosphorés, diazinon, 2,4-D) et en raison des plus faibles risques résultants d'informations fournies suite à un interview direct des sujets par rapport à celles fournies par les proches (proxy). L'étude de De Roos et coll. (2003) ayant porté sur les risques de LNH associés à l'utilisation de pesticides multiples (n=47), n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque liée à l'utilisation de lindane. Parmi les autres organochlorés étudiés par ces mêmes auteurs, les risques les plus importants (mais non statistiquement significatifs) ont été observés chez les sujets exposés au chlordane et à la dieldrine.

Plusieurs études cas-témoins ont portés sur les risques liés à l'utilisation d'organochlorés en général (Woods et coll., 1987 ; Weisenburger, 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1993b ; McDuffie et coll., 2001 ; Fritschi et coll., 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Cocco et coll., 2012 ; Pahwa et coll., 2012). Une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH a été rapportée par tous les auteurs de ces études à l'exception de Cantor et coll. (1992) et Pahwa et coll. (2012) qui ont rapporté des valeurs à la limite du seuil de significativité statistique. Bon nombre d'études ont présenté des estimations de risques liés à des expositions à des organochlorés spécifiques. Des augmentations statistiquement significatives de risque ont été observées principalement avec le DDT (Woods et coll., 1987 ; McDuffie et coll., 2001 ; Pahwa et coll., 2012) utilisé en culture (Cantor et coll., 1992) ou en combinaison avec le malathion (Hohenadel et coll., 2011) de même qu'avec le lindane (Hoar et coll., 1986 ; McDuffie et coll., 2001). Avec ce dernier, une augmentation à la limite du seuil de significativité statistique a également été observée par Cantor et coll. (1992). Signalons également l'augmentation statistiquement significative de risque rapportée par McDuffie et coll. (2001) suite à une exposition professionnelle à l'aldrine.

### **Population générale**

De nombreuses études ont été réalisées en population générale en estimant le risque de LNH en fonction des taux plasmatiques ou sériques, de la concentration dans les graisses ou encore de la concentration retrouvée dans les poussières (« *carpet dust* »).

Les études cas-témoins nichées dans des études de cohorte n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de LNH chez les sujets pour lesquels les concentrations plasmatiques ou sériques en chlordane, DDT, DDE, dieldrine, HCH, heptachlore, oxychlordane étaient les plus élevées (Rothman et coll., 1997 ; Cantor et coll., 2003 ; Engel et coll., 2007). Les résultats des autres études cas-témoins sont résumés dans le tableau 4.V. Dans la plupart des cas, pour un agent donné, des résultats contradictoires ont été observés selon l'échantillon testé (plasma/sérum, graisse, poussières) ou, pour un même type d'échantillon, selon les auteurs. Les résultats qui semblent les plus convergents sont l'absence d'association entre LNH et exposition au DDT et l'existence d'une association possible avec l'oxychlordane.

**Tableau 4.V : Résultats des études cas-témoins réalisées sur la population générale selon la localisation des échantillons dosés**

Agent	Plasma/Sérum		Tissu adipeux		Poussières	
	Résultats	Références	Résultats	Références	Résultats	Références
Chlordane	+	1 <sup>a</sup>			-	3, 2
DDE	-	1 <sup>b</sup>	+	4	+	3 <sup>k</sup>
	-	5, 6, 7	-	8		
DDT	-	6, 7	-	4	-	3 <sup>l</sup>
Dieldrine	-	6	+	4		
HCB	+	7 <sup>c</sup>				
	-	1				
HCCH	+	7 <sup>d</sup>				
	-	6				
Heptachlore	-	6	+	4		
Mirex	+	7 <sup>e</sup>				
Nonachlore	-	6				
	+	7 <sup>f</sup>				
	-	7 <sup>g</sup>				
Nonachlordane	+	1 <sup>h</sup>				
	-	1 <sup>i</sup>				
Oxychlordane	+	1, 7 <sup>j</sup>	+	4		
	-	6				

+ : existence d'une association statistiquement significative

- : absence d'association ou association non statistiquement significative

1 : Hardell et coll., 2009 ; 2 : Chang et coll., 2011 ; 3 : Colt et coll., 2005 ; 4 : Quintana et coll., 2004 ; 5 : Cocco et coll., 2008 ; 6 : De Roos et coll., 2005 ; 7 : Spinelli et coll., 2007 ; 8 : Cocco et coll., 2000

<sup>a</sup> Surtout lymphome folliculaire ; Sous-groupe Cis : - (sauf lymphome folliculaire : +) ; Sous-groupe Trans : - ; <sup>b</sup> Sauf pour lymphome diffus à grandes cellules B (résultat +) ; <sup>c</sup> Surtout lymphome folliculaire ; <sup>d</sup> Surtout autres cellules B ; <sup>e</sup> Surtout cellules T ; <sup>f</sup> Sous-groupe Trans (surtout autres cellules B) ; <sup>g</sup> Sous-groupe Cis ; <sup>h</sup> Sous-groupe Trans (surtout lymphome folliculaire) ; <sup>i</sup> Sous-groupe Cis ; <sup>j</sup> Surtout lymphome folliculaire ; <sup>k</sup> Surtout cellules T ; <sup>l</sup> Sauf pour cellules T (résultat +)

**Catégories de population à risques potentiellement accrus**

Certaines catégories de population pourraient présenter un risque exacerbé de développement de LNH suite à une exposition aux organochlorés. Ainsi, une augmentation plus importante du risque de LNH a été observée parmi les individus exposés ayant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques par rapport aux individus sans antécédents (Zhu et coll., 2001). Lee et coll. (2004a) ont montré un risque accru (non statistiquement significatif) de LNH chez des asthmatiques exposés aux organochlorés en général ou plus spécifiquement à l'aldrine, au chlordane, à la dieldrine, à l'heptachlore et au lindane mais pas au DDT, par rapport au risque observé chez les non-asthmatiques. En revanche, dans l'étude de Pahwa et coll. (2012), une exposition au DDT a été associée à un risque significativement accru de LNH chez les individus en conditions immunologiques particulières (asthmatiques, allergiques et asthmatiques/allergiques/ayant un rhume des foins) par rapport aux individus ne souffrant pas de ces pathologies. Deux études sur des agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18) ont mis en évidence un risque augmenté de LNH associé à l'exposition aux organochlorés (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, lindane, toxaphène), par rapport aux agriculteurs non exposés (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006). Un degré de significativité statistique a été observé pour une exposition aux organochlorés en général (Chiu et coll., 2006), au lindane (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006), à la dieldrine (Schroeder et coll., 2001), et au toxaphène (Schroeder et coll., 2001).

En résumé, aucun cas de LNH résultant de l'exposition de travailleurs dans des industries de production d'organochlorés n'a été rapporté. Pour les professionnels dans le secteur agricole, des associations non significatives ont été observées (dans des études de cohortes, AHS, et études cas-témoins) avec l'exposition aux organochlorés pris dans leur ensemble. Des augmentations statistiquement significatives de risque de LNH au sein de la cohorte AHS ont été observées avec le lindane pour la catégorie d'exposition la plus élevée de même que dans des études cas-témoins (poolées ou non) et plus particulièrement suite à son utilisation en culture. L'utilisation du DDT, principalement en culture, a également accru de façon significative le risque de LNH. Cependant, pour ces deux matières actives, le risque est atténué jusqu'à ne plus atteindre le seuil de significativité statistique après ajustement pour l'utilisation d'autres pesticides. Par ailleurs, les mesures de concentrations en DDT dans des compartiments biologiques (plasma, sérum, tissus adipeux) ou dans des poussières de maison n'ont pas permis la mise en évidence d'une quelconque relation entre ces concentrations et la survenue de LNH. Enfin, il n'est pas exclu que certaines catégories de populations (présentant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques, asthmatiques, porteurs de translocation t(14;18)) puissent présenter un risque accru de LNH suite à l'exposition à certains organochlorés.

## Organophosphorés

### Études de cohorte

À notre connaissance aucune cohorte de travailleurs en industrie de production ou de formulation d'organophosphorés n'a fait l'objet d'un suivi publié dans la littérature scientifique rapportant des données sur les LNH.

Plusieurs organophosphorés ont fait l'objet d'investigations dans la population d'agriculteurs de la cohorte AHS : il s'agit du chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, et terbufos mais des données sur les LNH n'ont été rapportées que pour le chlorpyrifos, le malathion et le terbufos (tableau 4.VI). L'exposition au chlorpyrifos et au malathion n'a pas induit d'augmentation significative de risque de LNH, quelle que soit la mesure d'exposition (vie entière modulée ou non par l'intensité) ni montré un quelconque effet par le test de tendance (Lee et coll., 2004b ; Bonner et coll., 2007). Une augmentation statistiquement significative de risque a en revanche été observée suite à une exposition au terbufos pour le niveau d'exposition intermédiaire. Cependant, l'absence d'effet significatif au plus fort niveau d'exposition, le manque de gradient exposition-réponse (quel que soit le groupe de référence) et le manque d'évidence expérimentale quant à la cancérogénicité potentielle du terbufos compliquent l'interprétation de cette augmentation (Bonner et coll., 2010).

### Études cas-témoins

Les résultats des études cas-témoins identifiées sont repris dans le tableau 4.VI.

L'étude cas-témoins nichée (Mills et coll., 2005) dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation à la limite du seuil de significativité statistique du risque de LNH suite à une exposition au malathion, en particulier chez les hommes. Le risque de développement d'une forme extra nodulaire de LNH est plus important (augmentation statistiquement significative). Le potentiel cancérogène du malathion a été estimé par l'US-EPA comme étant « *suggestive evidence of carcinogenicity but not sufficient to assess human carcinogenic potential* » (US-EPA, 2004). L'exposition au diazinon augmente aussi le risque de LNH chez les hommes, mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. Le risque serait plus élevé pour une forme extra nodulaire. En revanche, c'est un risque diminué (sans significativité statistique) qui a été observé pour toutes les associations étudiées avec le méthyl parathion.

Durant les années 1980, le *National Cancer Institute* a mené 3 études cas-témoins sur les LNH en relation avec l'exposition aux pesticides d'agriculteurs du Nebraska, de l'Iowa et du Minnesota de même que du Kansas (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986, respectivement). Les données de ces études ont été regroupées afin d'obtenir un échantillonnage plus

important et de permettre une approche par type de pesticide. Un auteur a focalisé son analyse sur l'exposition à des pesticides multiples (47) et sur leurs combinaisons (de Roos et coll., 2003), un autre s'est intéressé aux organophosphorés (Waddell et coll., 2001). Les agriculteurs ayant utilisé des organophosphorés ont un risque significativement accru de développer des LNH de 50 % par rapport aux non-agriculteurs. Les associations les plus notables ont été observées pour les LNH de types diffus et dans une moindre mesure, à petits lymphocytes. Les risques les plus élevés ont été rapportés pour des expositions précoces et/ou de longue durée. Toutefois, les risques nettement moins élevés observés suite aux interviews des agriculteurs eux-mêmes par rapport aux valeurs issues d'interviews des proches jettent un doute quant à la validité de ces associations. En effet il est fort peu probable que des proches (moins au courant de l'exposition réelle des agriculteurs) puissent avoir mis en évidence des associations qui ne l'aient pas été par les agriculteurs eux-mêmes. Dans les deux études, de fortes présomptions quant à l'existence d'une association avec les LNH portent sur le diazinon et des augmentations statistiquement significatives de risques ont également été rapportées pour le coumaphos. Waddell et coll. (2001) ont également montré des associations significatives avec les LNH après exposition à d'autres organophosphorés : le chlorpyrifos, le fonofos et le malathion.

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté des données sur les LNH résultants d'expositions aux organophosphorés pris dans leur ensemble. Des risques significativement augmentés ont été observés dans toutes les études américaines (Cantor et coll., 1992 ; Weisenburger, 1990 ; Zahm et coll., 1993b) et canadiennes (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012), la valeur la plus forte (mais avec un intervalle de confiance très large) ayant été observée chez les femmes qui ont manipulé des organophosphorés (Zahm et coll., 1993b). Trois études ont distingué les types de LNH concernés. Dans l'étude française (Orsi et coll., 2009) et dans l'étude australienne (Fritschi et coll., 2005), seuls les lymphomes folliculaires ont montré un risque significativement accru alors que le risque de survenue des autres formes de LNH était augmenté mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. L'étude portant sur plusieurs pays européens (Cocco et coll., 2012) a montré un risque de LLC significativement accru suite à une exposition professionnelle aux organophosphorés, quel que soit le degré de certitude de l'exposition mais ce risque se voit diminué pour un degré de certitude élevé. L'étude italienne précisant les familles d'organophosphorés utilisés n'a rapporté aucun effet significatif (Miligi et coll., 2003).

Dans les études stipulant les organophosphorés impliqués, des risques augmentés de LNH ont été rapportés pour tous les agents étudiés (coumaphos, diazinon, dichlorvos, diméthoate, famfur, fonofos, malathion, phorate) à l'exclusion du terbufos. Un seuil de significativité statistique n'a toutefois été atteint que pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965 (Cantor et coll., 1992). Plusieurs données sur le malathion émanent d'études

canadiennes qui ont toutes montré une augmentation significative de risque de LNH suite à son utilisation (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012). Ce risque n'est toutefois pas augmenté davantage avec un nombre de jours d'utilisation par an plus élevé (McDuffie et coll., 2001). Dans l'étude d'Hohenadel et coll. (2011) se focalisant sur l'effet d'expositions à de multiples pesticides, peu de combinaisons de 2 pesticides ont montré des risques plus élevés de LNH mais l'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl a montré un effet synergique.

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Les modifications de risques de LNH suivant les conditions immunologiques des individus sont complexes et difficiles à expliquer. Alors qu'on se serait attendu à voir un risque significativement accru de LNH chez des individus exposés possédant des caractéristiques immunologiques particulières (asthmatiques, allergiques, personne souffrant de rhumes des foins ou les 3) par rapport au risque observé dans une population ne possédant pas ces pathologies, c'est l'inverse qui a été observé par Lee et coll. (2004a) de même que par Pahwa et coll. (2012). Toutefois, un risque significativement accru a été observé chez les asthmatiques exposés au fonofos (Lee et coll., 2004a). Ces observations sont difficiles à interpréter d'autant plus que les modifications de risque ne vont pas nécessairement dans le même sens pour une même classe de pesticides. Les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus au hasard, vu le faible nombre de cas observé dans certains groupes mais soulignent l'importance de poursuivre les investigations au sein de ces populations. Une étude portant sur les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18) a rapporté des augmentations non significatives de risques tant chez les porteurs de cette translocation que chez les individus non porteurs exposés aux organophosphorés pris dans leur ensemble et plus spécifiquement à ceux qui sont exposés au malathion (Schroeder et coll., 2001). En revanche, le seuil de significativité statistique a été atteint chez des individus porteurs de cette même translocation exposés aux organophosphorés tous types confondus par rapport aux individus témoins (Chiu et coll., 2006).

En résumé, aucune donnée sur des LNH résultant d'expositions de travailleurs dans des industries de production d'organophosphorés n'a été publiée dans la littérature scientifique. Dans le secteur agricole, les données portant sur les organophosphorés pris dans leur ensemble émanent d'études cas-témoins poolées ou non. Des associations significatives ont été observées dans pratiquement toutes les études nord-américaines. Dans une étude, un risque particulièrement élevé a été observé chez les femmes ayant manipulé personnellement des organophosphorés (ces résultats ne portent que sur 6 cas). Les études cas-témoins poolées (regroupant les résultats de 4 états des États-Unis) ont mis en évidence un risque significativement élevé pour le chlorpyrifos, le coumaphos, le diazinon, le fonofos et le malathion. Dans les études non

poolées, un degré de significativité statistique a été atteint pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965. L'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl a montré un effet synergique. Un risque significativement accru a été mis en évidence avec le fonofos chez les asthmatiques et chez les porteurs de translocation t(14 ;18) (dans une des deux études). Certaines études ont fournis des informations sur les types de LNH lorsque le risque était augmenté.

## **Triazines**

Une revue récente des études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers a été réalisée par Sathiakumar et coll. (2011). Les LNH sont parmi les cancers les plus fréquemment investigués. Les résultats des différentes études sur le lien entre exposition aux triazines et LNH sont synthétisés dans le tableau 4.VII. Elles sont regroupées suivant le type d'enquête épidémiologique utilisé (étude de cohorte, études cas-témoins) et selon le groupe d'exposition concerné (travailleurs en industrie, applicateurs de pesticides, autres professionnels dans le secteur agricole, autres).

### ***Études de cohortes***

Plusieurs cohortes de travailleurs en industries de production de pesticides ont été étudiées. Les travailleurs de deux industries situées aux États-Unis (Alabama et Louisiane) ont été suivis et les observations ont été publiées dans 5 études de cohorte. La première n'a porté que sur les travailleurs de l'Alabama (Sathiakumar et coll., 1992). Les données de mortalité observées dans les deux industries ont été publiées en 1996 par Sathiakumar et ses collaborateurs (Sathiakumar et coll., 1996) et ont été réactualisées en 1997 (Sathiakumar et Delzell, 1997). Deux mises à jour des données de l'industrie de Louisiane ont été publiées ultérieurement : l'une concernant les données d'incidence de cancer (MacLennan et coll., 2002) et l'autre les données de mortalité (MacLennan et coll., 2003). D'une manière générale, l'ensemble de ces études a montré une augmentation du risque de LNH. Cette augmentation a atteint un seuil de significativité statistique lors des dernières réactualisations des données de mortalité pour l'ensemble des travailleurs (Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2003) mais la causalité de cette observation n'a pas pu être apportée par une augmentation des cas avec la durée de l'exposition ou selon le temps depuis la première exposition vu l'insuffisance des données disponibles (total : quatre individus ce qui représente un individu par groupe d'exposition). Le nombre de cas incidents observés (n=3) par MacLennan et coll., (2002) n'était que faiblement supérieur au nombre attendu (n=2,2).

De nombreuses autres études ont porté sur des professionnels dans le secteur agricole et plus spécifiquement sur des applicateurs de pesticides. Les triazines ont fait l'objet de 4 études de cohorte issues de l'AHS. Ces études ont suivi

des applicateurs de pesticides exposés à l'atrazine (n=2), à la cyanazine et à la métribuzine, respectivement (Rusiecki et coll., 2004 ; Freeman et coll., 2011 ; Lynch et coll., 2006 et Delancy et coll., 2009). Une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH a été observée dans les études portant sur la cyanazine et sur la métribuzine pour chaque catégorie d'exposition mais avec un p de tendance non significatif. Une augmentation non significative du risque avait également été observée par Rusiecki et ses collaborateurs (2004) pour l'atrazine en se basant sur les 68 cas exposés. Freeman et ses collaborateurs ont pu réactualiser ces résultats grâce à la prolongation de la durée de suivi de la cohorte de 6 ans et grâce au doublement approximatif du nombre de cas exposés (n=152). Ces dernières données n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition à l'atrazine et la survenue de LNH : les valeurs d'estimateurs de risques sont toutes proches de 1 quel que soit le paramètre d'exposition utilisé (jours d'exposition au cours de la vie, tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et elles sont même inférieures à 1 pour les quartiles d'exposition les plus élevés. Les mêmes observations ont été faites pour les différents types de LNH analysés (lymphomes à cellules B matures, lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes folliculaires, leucémies lymphoïdes chroniques/petit lymphome lymphocytaire/lymphomes des cellules du manteau).

### **Études cas-témoins**

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte internationale (essentiellement européenne) de travailleurs en production de pesticides et d'applicateurs n'a pas montré d'association entre l'exposition aux triazines et les LNH (Kogevinas et coll., 1995).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) s'est focalisée sur les cancers lymphohématopoïétiques résultant d'une exposition à toute une série de pesticides (Mills et coll., 2005). Cette étude a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH suite à une exposition à la simazine, le risque de voir se développer une forme extranodulaire de LNH étant le plus élevé.

Huit études cas-témoins sur le risque lié à l'exposition des agriculteurs aux triazines ont été identifiées : cinq études américaines (Hoar et coll., 1986 ; Weisenburger, 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1993b ; Schroeder et coll., 2001) et trois études européennes (Miligi et coll., 2003 ; Orsi et coll., 2009 ; Cocco et coll., 2012). La majorité des études cas-témoins individuelles (non-poolées) ont montré une augmentation non-significative du risque de LNH pour les triazines en général de même que pour l'atrazine. En revanche, une diminution non-significative du risque a été rapportée pour la cyanazine dans 1 étude sur 2 et la métribuzine. Les données émanant de trois études cas-témoins précitées (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992) ont été poolées par Zahm et coll. en 1993 et réanalysées ultérieurement par De Roos et coll. (2003) en ajustant les résultats à l'utilisation d'un nombre important de

pesticides (47). Dans les deux cas une augmentation statistiquement significative du risque de LNH suite à l'exposition à l'atrazine a été observée (Zahm et coll. en 1993a ; De Roos et coll., 2003). Selon De Roos et ses collaborateurs (2003), il semblerait qu'il y ait un effet plus qu'additionnel (« *superadditive* ») de l'utilisation de l'atrazine en combinaison avec le carbofurane, le diazinon et l'alachlore. En revanche, aucune augmentation du risque n'a été observée pour la cyanazine ou la métribuzine (De Roos et coll., 2003).

Une distinction entre types particuliers de LNH n'a été faite que par quelques auteurs : une augmentation plus importante du risque a été observée pour la forme extranodulaire dans l'étude nichée de Mills et coll. (2005, simazine), pour les lymphomes folliculaires dans l'étude de Orsi et coll. (2009, triazines) et pour les lymphomes diffus dans celle de Zahm et coll. (1993a, atrazine). Le risque n'est significatif que dans ce dernier cas. En revanche, dans l'étude récente de Cocco et coll., 2012, ce sont des diminutions non-significatives de risque qui ont été observées quel que soit le type de lymphome considéré (tous types : LNH mais aussi lymphomes à cellules B, DLBCL, LLC) et quel que soit le niveau de certitude quant à l'exposition effective du travailleur (tous niveaux confondus ou haut niveau).

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Certaines sous-catégories de population pourraient présenter un risque exacerbé de voir se développer un LNH suite à une exposition aux triazines. Ainsi, Lee et coll. (2004a) ont montré que l'exposition à la cyanazine était associée à un risque significativement accru de LNH chez des asthmatiques exposés par rapport au risque observé chez les non-asthmatiques. Une étude sur les individus porteurs d'une translocation chromosomiques t(14 ;18) a également mis en évidence une augmentation significative de risque de LNH associé à l'exposition à l'atrazine chez ces individus par rapport aux témoins (Schroeder et coll., 2001).

En résumé, on ne peut pas exclure l'existence d'un excès de risque de LNH résultant d'une exposition professionnelle aux triazines, ces risques apparaissant plus élevés chez les travailleurs en industrie. Cependant, dans la plupart des cas, cette augmentation est faible, et fondée sur un petit nombre de cas. Elle n'atteint pas le seuil de significativité statistique et ne présente pas de relation exposition-réponse significative.

### **Carbamates**

La forte restriction ou l'interdiction de l'utilisation de pesticides organochlorés dans les années 1970 a largement contribué à l'utilisation intensive des pesticides carbamates tels que le carbofuran, le carbaryl et le butylate, tant dans le secteur industriel ou agricole qu'à des fins domestiques. L'association

entre l'exposition à des carbamates et le risque de LNH a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont souvent contradictoires. Ces études sont reprises dans le tableau 4.VIII.

### **Études de cohortes**

À notre connaissance, aucune étude portant sur une cohorte de travailleurs en industrie de production de carbamates n'a fait l'objet d'études publiées dans la littérature scientifique.

Des données de suivi de LNH émanant de la vaste cohorte prospective AHS ont été rapportées pour des applicateurs de pesticides exposés au butylate, au carbaryl, au carbofuran et à l'éthyl-dipropylthiocarbamate (EPTC). Les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 4.VIII.

L'exposition au butylate a montré de manière consistante un risque accru de LNH chez les applicateurs (Lynch et coll., 2009). Une association statistiquement significative a été démontrée quel que soit le paramètre d'exposition utilisé, (tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et quel que soit le groupe de référence (non-exposés, faiblement exposés), avec un p de tendance dose-réponse lui aussi statistiquement significatif. Le nombre de LNH observé chez ces applicateurs représente approximativement la moitié du nombre de cas rapportés pour l'ensemble des cancers lymphohématopoiétiques. Cependant, le nombre de cas de LNH observés dans les groupes exposés reste relativement faible (n=18) et ces résultats devraient être confortés par ceux d'autres études. Le carbaryl a induit une faible augmentation non-statistiquement significative du risque de LNH aux concentrations les plus élevées pour certaines mesures d'exposition (par exemple, jours d'exposition au cours de la vie, jours par année, années d'utilisation) mais pas pour d'autres (intensité de l'exposition, décade au cours de laquelle a eu lieu la première utilisation) et sans qu'il y ait un gradient exposition réponse (Mahajan et coll., 2007). Une augmentation faible et non significative de risque de LNH a également été observée chez les applicateurs exposés aux plus fortes doses de carbofuran par rapport à des applicateurs non exposés ou faiblement exposés sans p de tendance significatif (Bonner et coll., 2005). Les résultats portant sur les applicateurs exposés au EPTC sont inconsistants dans la mesure où des augmentations non significative de risque ont été observées pour certaines concentrations (sans qu'elles soient corrélées à une augmentation des doses) et ce, en utilisant comme mesure d'exposition les jours d'exposition au cours de la vie mais elles ne l'ont pas été en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition (van Bommel et coll., 2008).

### **Études cas-témoins**

Les résultats des études cas-témoins identifiées sont repris dans le tableau 4.VIII. La cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of*

America) au sein de laquelle a été réalisée une étude cas-témoins nichée, a montré une légère augmentation non statistiquement significative du risque de LNH suite à une exposition au manèbe et un risque diminué après exposition au mancozèbe (Mills et coll., 2005). Pour ces deux carbamates, une augmentation plus importante du risque a été observée suite à l'exposition des hommes mais pas des femmes sans pour autant atteindre un seuil de significativité statistique. Dans les deux cas, le risque de voir se développer une forme nodulaire de LNH était le plus élevé.

Un regroupement des données de trois études (cas-témoins) réalisées au Nebraska, dans l'Iowa, au Minnesota et au Kansas a été réalisé afin d'étudier le risque de LNH lié à une exposition professionnelle en se focalisant sur l'exposition aux carbamates (Zheng et coll., 2001) ou en analysant plusieurs pesticides (De Roos et coll., 2003). Par rapport à une population ne travaillant pas dans le secteur agricole, les agriculteurs qui ont utilisé des carbamates montrent un risque de LNH augmenté de 30 à 50 %, qu'il s'agisse de carbamates utilisés comme insecticides ou comme herbicides. Cette augmentation significative de risque ne se retrouve pas chez les agriculteurs n'ayant pas utilisé de carbamates (Zheng et coll., 2001). Les analyses réalisées par pesticide spécifique (butylate, carbaryl (Sevin), carbofuran, EPTC) par ces mêmes auteurs ont montré, pour les trois premiers, une augmentation significative du risque (après ajustement pour les facteurs confondants potentiels) résultant de l'utilisation de ces agents. Après stratification selon certaines caractéristiques d'exposition, les résultats les plus probants ont été observés avec le carbaryl et dans une moindre mesure avec le carbofuran : ce sont les agriculteurs qui ont personnellement manipulé ces derniers qui montrent une augmentation statistiquement significative du risque. Un risque augmenté (mais de manière non significative) a été rapporté avec le carbaryl pour ceux qui l'ont utilisé pour la première fois depuis plus de 20 ans avant le diagnostic et pour ceux qui l'ont utilisé pendant 7 ans et plus. Ces tendances persistent après ajustement pour d'autres grandes classes de pesticides mais les associations ne sont plus statistiquement significatives. Concernant les types de lymphomes impliqués, ce sont les formes à petits lymphocytes qui présentent le risque le plus élevé après exposition au carbaryl alors que c'est pour la forme diffuse que l'association est la plus forte avec le carbofuran. Dans son étude, De Roos et coll. (2003) n'a pas rapporté d'augmentation significative de risque pour aucun des 4 carbamates précités.

Les résultats des études cas-témoins non poolées ayant analysé l'association entre l'exposition aux carbamates (et/ou thiocarbamates) pris dans leur ensemble et les LNH montrent peu de cohérence. Si plusieurs d'entre elles n'ont pas montré d'augmentation significative du risque (Cantor et coll., 1992 ; Miligi et coll., 2003 ; Orsi et coll., 2009), ce n'est pas le cas des autres études (McDuffie et coll., 2001 ; Weisenburger et coll., 1990). Une diminution non significative de risque a même été rapportée dans une étude récente,

quel que soit le type de lymphome étudié (tous types confondus, cellules B, CLBCL, LLC) (Cocco et coll., 2012). Dans deux études cas-témoins, des augmentations significatives de risque ont cependant été observées pour des types spécifiques de LNH. L'étude française de Orsi et coll. (2009) a montré un risque de lymphomes folliculaires significativement augmenté chez des professionnels exposés aux pesticides. L'étude italienne de Nanni et coll. (1996) a rapporté une augmentation significative de risque pour les formes de faibles grades quand ces données sont combinées à celles des LLC, chez des éleveurs de bétail exposés aux carbamates, et ce, quelle que soit la définition de l'exposition (auto-rapportée ou sur la base d'une matrice) avec un p de tendance proche de la significativité statistique. Dans cette étude, les augmentations de risque rapportées pour les dithiocarbamates n'atteignent pas un seuil de significativité statistique. Les analyses par pesticide individuel ont montré des augmentations de risque pour la plupart des carbamates étudiés (butylate, carbaryl, carbofuran, diallate, méthomyl, thiram, ziram) à l'exception du mancozèbe et du zinèbe (Miligi et coll., 2003 ; Cocco et coll., 2012). Les augmentations les plus fortes ont été observées pour le carbaryl (Cantor et coll., 1992 ; McDuffie et coll., 2001 ; Miligi et coll., 2003) jusqu'à atteindre un seuil de significativité statistique dans le cas d'utilisation ayant débuté avant 1965 (Cantor et coll., 1992) et quel que soient les ajustements (McDuffie et coll., 2001). Une augmentation de risque importante a également été observée, mais dans une moindre mesure, pour le méthomyl (McDuffie et coll., 2001). Une étude récente portant sur l'effet d'expositions à des pesticides multiples a montré que la combinaison carbaryl-malathion avait un effet potentiateur sur le risque de LNH (OR=3,34 ; IC 95 % [1,77-6,31] ; Hohenadel et coll., 2011) alors que ces mêmes auteurs n'avaient pas montré d'effet statistiquement significatif suite à l'utilisation de carbaryl seul (OR=1,17 ; IC 95 % [0,41-3,36]).

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Dans une sous-population d'asthmatiques, potentiellement plus sensible aux effets d'agents tels que les pesticides, Lee et coll. (2004a) ont montré un risque accru (non statistiquement significatif) de LNH après exposition aux carbamates en général ou plus spécifiquement au butylate, au carbaryl et au carbofuran (tableau 4.VIII).

Une étude sur les individus porteurs d'une translocation chromosomiques t(14 ;18) a également mis en évidence un risque accru (mais non statistiquement significatif) de LNH associé à l'exposition aux carbamates chez ces individus par rapport à des témoins et par rapport à des individus non-porteurs de cette translocation (Schroeder et coll., 2001). Dans une autre étude portant sur des individus porteurs de cette même translocation, des risques significativement accrus de LNH ont été observés après exposition aux carbamates (insecticides et herbicides) par rapport à des sujets témoins (Chiu et coll., 2006).

### ***Plausibilité biologique***

Plusieurs éléments, revus par Zheng et coll. (2001), semblent indiquer qu'il est biologiquement plausible que l'exposition à des pesticides de la classe des carbamates puisse augmenter le risque de LNH. L'expérimentation animale a montré, chez des souris, qu'un traitement avec des carbamates avait induit des lymphomes malins chez ces animaux. De plus, certains carbamates tels que le carbaryl, le carbofuran et l'aldicarbe altèrent le système immunitaire et induisent une immunosuppression tant chez l'animal que chez l'homme. Or, plusieurs conditions d'immunosuppression sont des facteurs de risque bien établis pour les LNH.

En résumé, aucune donnée sur des LNH résultant d'expositions de travailleurs dans des industries de production de carbamates n'a été publiée dans la littérature scientifique. Dans le secteur agricole, les données portant sur les carbamates pris dans leur ensemble ou sur les thiocarbamates et dithiocarbamates émanent toutes d'études cas-témoins. Les résultats de ces études individuelles montrent relativement peu de cohérence, certaines rapportant un risque significativement augmenté, d'autres non. Le seuil de significativité statistique a été atteint suite au regroupement de trois des études cas-témoins. D'après l'étude AHS (4 substances actives étudiées), l'augmentation de risque de LNH la plus consistante a été observée pour le butylate et, dans une moindre mesure pour le carbofuran et le carbaryl. Une certaine cohérence existe entre ces résultats et ceux des études cas-témoins dans la mesure où un risque accru de LNH a été observé pour les trois matières actives précitées mais l'association la plus probante a été observée pour le carbaryl plutôt que pour le butylate. À l'exception du mancozèbe et du zinèbe, l'exposition à toutes les substances actives étudiées (EPTC, manèbe, diallate, méthomyl, thiram et ziram) a accru le risque de LNH mais sans atteindre un seuil de significativité statistique. La plupart des études portant sur des sous-populations potentiellement plus sensibles (asthmatiques, porteurs de translocation t(14;18)) ont montré une augmentation non significative du risque de LNH. Un seuil de significativité statistique a été observé dans une étude sur les agriculteurs porteurs de translocation exposés aux carbamates (utilisés comme herbicides ou comme insecticides).

### **Chloroacétanilides**

#### ***Études de cohorte***

Dans l'Iowa, la dernière réactualisation des données de mortalité et d'incidence de travailleurs exposés à l'alachlore dans une industrie de production a montré une augmentation de risque de LNH tant en terme de mortalité que d'incidence et quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les fortes expositions) sans toutefois que ces augmentations ne soient statistiquement significatives (Acquavella et coll., 2004) (tableau 4.IX). Un des 3 cas incidents

observés concernait un travailleur exposé durant au moins 5 ans et pour lequel 15 années au moins se sont écoulées depuis la première exposition. Signalons également que, outre l'exposition professionnelle à l'alachlore, les travailleurs ont également pu être contaminés *via* l'eau potable de l'industrie, elle-même contaminée. Notons que cette cohorte de travailleurs avait déjà fait l'objet d'investigations antérieures (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996).

Dans la cohorte AHS, un risque accru de survenue de LNH est observé uniquement pour les quartiles d'exposition à l'alachlore les plus élevés sans toutefois atteindre un seuil de significativité statistique et sans qu'il y ait de tendance exposition-réponse (Lee et coll., 2004c). Un autre chloroacétanilide a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS : le métolachlore pour lequel aucune augmentation de risque de LNH n'a été observé quel que soit le degré d'exposition (Rusiecki et coll., 2006).

### ***Études cas-témoins***

Cantor et coll. (1992) ont rapporté une augmentation non significative de risque de LNH chez des agriculteurs de l'Iowa et du Minnesota ayant manipulé de l'alachlore de même que chez ceux qui ont manipulé du propachlore. Nous n'avons pas connaissance d'autres études cas-témoins réalisées sur les chloroacétanilides.

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Des risques augmentés (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) ont été observés aussi bien chez des individus asthmatiques que chez les non-asthmatiques, les valeurs observées pour les asthmatiques étant supérieures à celles des non-asthmatiques (Lee et coll., 2004a).

En résumé, le nombre d'études disponibles (cohortes ou cas-témoins) concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides est trop faible pour permettre de conclure quant au risque de LNH. La plupart de ces études montre un risque de LNH augmenté mais sans jamais atteindre un seuil de significativité statistique.

## **Hydrocarbures halogénés**

### ***Études de cohorte***

Aux États-Unis, le suivi de deux cohortes de travailleurs dans des unités de production de dibromo chloropropane (DBCP) de deux industries (*Down Chemical et Vesicol Chemical Corporation*) n'a pas fourni de données sur les LNH (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995).

Les travailleurs exposés au DBCP dans des plantations de bananes au Costa Rica ont fait l'objet de deux études (Wesseling et coll., 1996 ; Hofmann et coll., 2006) (tableau 4.X). La première s'est intéressée à l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Chez les hommes, 10 cas ont été recensés et on observe une diminution non significative du risque de LNH. Dans cette étude, aucune donnée n'est rapportée pour les femmes (Wesseling et coll., 1996).

La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Seize décès dus à des LNH ont été rapportés chez les hommes dans cette étude et un chez les femmes avec des risques de mortalité dus à cette pathologie diminués de manière non significative dans les deux sexes (Hofmann et coll., 2006).

### ***Études cas-témoins***

Nous n'avons pas identifié d'études cas-témoins présentant des données pour les LNH suite à une exposition au DBCP.

En résumé, trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de LNH suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés.

### **Phénoxy herbicides non contaminés**

Les préparations commerciales de phénoxy herbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzo-furanes polychlorinés (PCDFs), formés durant le processus de fabrication. L'exposition concomitante au(x) phénoxy herbicide(s), au(x) chlorophénol(s) et à leur(s) contaminant(s) présente un problème particulier de facteurs confondants potentiels et ne permet pas de distinguer leurs effets respectifs. Afin de limiter autant que possible cette confusion, l'analyse focalisera sur les phénoxy herbicides les moins potentiellement contaminés par des PCDDs/PCDFs c'est-à-dire sur l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique 2,4-D. Dans de nombreuses études, l'exposition à un de ces deux phénoxy herbicides ne peut pas être distinguée de celle de l'autre, ce qui entraîne donc une certaine redondance.

### ***Études de cohorte***

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, n'a pas rapporté d'effet sur le risque de mortalité par LNH sur la base des 9 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD ou aux dioxines (Kogevinas et coll., 1997) (tableau 4.XI).

Les dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA proviennent d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lynge et coll., 1998). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996) et un seul cas a été signalé par Boers et coll. (2010). Une légère augmentation non-significative du risque a été observée par Lynge (1998). La valeur rapportée pour les hommes était légèrement supérieure à celle observée pour les femmes. Un risque diminué a été signalé par Coggon et coll. (1986).

Les données sur le 2,4-D émanant des études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996) et aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010) sont les mêmes que celles présentées pour le MCPA vu la co-exposition existant entre MCPA et 2,4-D au sein de ces cohortes. Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie quant à sa mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et quant à l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011). Aucune de ces deux études n'a montré d'effet significatif sur le risque de LNH. Une augmentation du risque est observée pour l'étude d'incidence avec des valeurs supérieures rapportées pour les durées d'exposition et les expositions cumulatives les plus élevées sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. La répartition des LNH selon leur type était la suivante : 7 cas de lymphomes à cellules B matures, 1 lymphome à cellules T et 6 lymphomes de types non spécifiés. Aucun type particulier de LNH n'a été observé plus spécifiquement dans les catégories d'exposition les plus élevées.

Aucune donnée portant sur les phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) émanant de la grande cohorte américaine (AHS) n'a été publiée. Dans les autres cohortes de professionnels exposés aux pesticides (applicateurs de pesticides exposés au MCPA en Suède ; applicateurs exposés entre autres au 2,4-D et MCPA, employés dans une société de service d'entretien des pelouses aux États-Unis), une augmentation non significative du risque d'incidence et de mortalité par LNH a été observée, respectivement (Wiklund et coll., 1988 ; Zahm, 1997). Dans l'étude de Zahm (1997), parmi les 4 cas de décès dus au LNH, 3 étaient des hommes et 2 de ces applicateurs étaient employés depuis 3 ans et plus. Chez ces derniers, l'augmentation de risque de LNH était très forte et atteignait un seuil de significativité statistique mais avec un intervalle de confiance très large (SMR=7,11 ; IC 95 % [1,78-28,42]). Zahm mentionne que sa cohorte d'applicateurs était très jeune et que la durée de suivi était courte. Si les LNH nécessitent généralement une période de latence entre 15 et 20 ans, il n'en reste pas moins possible, selon Zahm (1997) que ces LNH puissent résulter d'un mécanisme associé à de l'immunosuppression et apparaître beaucoup plus rapidement. L'étude internationale de Kogevinas et coll. (1997) n'a rapporté qu'un seul cas de LNH parmi les travailleurs exposés professionnellement aux phénoxy herbicides et non exposés aux dioxines avec un risque de LNH diminué.

### Études cas-témoins

Deux études cas-témoins nichées dans des études de cohortes et présentant des données sur les phénoxy herbicides non contaminés par des PCDDs/PCDFs ont été identifiées. La première, nichée dans la cohorte internationale de l'IARC a montré une diminution (non significative) de risque de LNH suite à une exposition au MCPA, MCPP ou MCPB (Kogevinas et coll., 1995). L'exposition cumulative à ces pesticides a montré une augmentation de risque pour l'exposition la plus forte mais sans atteindre un seuil de significativité statistique et sans qu'il y ait de relation dose-effet. Cette même étude a également porté sur l'exposition au 2,4-D, 2,4-DP ou 2,4-DB. Une augmentation non significative du risque de LNH a été observée pour ces pesticides de même qu'une absence de relation dose-effet en tenant compte de l'exposition cumulative. La valeur la plus élevée a été observée pour l'exposition intermédiaire (Kogevinas et coll., 1995).

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) a montré une augmentation statistiquement significative du risque de LNH aussi bien pour les hommes exposés au 2,4-D que pour les femmes, tous types de LNH confondus et plus particulièrement pour les formes extra nodulaires. Les valeurs de risque étant supérieures pour les femmes par rapport aux hommes.

Durant les années 1980, le *National Cancer Institute* a mené 3 études cas-témoins sur les LNH en relation avec l'exposition aux pesticides d'agriculteurs du Nebraska, de l'Iowa et du Minnesota de même que du Kansas (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986, respectivement). Les données de ces études ont été poolées afin d'obtenir un échantillonnage plus important et de permettre une approche par type de pesticide. De Roos et coll. (2003) ont analysé l'exposition de ces agriculteurs à des pesticides multiples (47) et leurs combinaisons. Aucune augmentation de risque de LNH n'a été observée ni pour l'exposition au 2,4-D ni pour celle au MCPA après ajustement pour les 46 autres pesticides étudiés. En Suède, Hardell et coll. (2002) ont poolé les résultats de deux études : l'une portant sur les LNH et l'autre sur les leucémies à tricholeucocytes « *hairy cell leukaemia* », une forme particulière de LNH (Hardell et Eriksson, 1999 ; Nordström et coll., 1998). Le regroupement des données de ces deux études a montré une augmentation significative de risque de LNH suite à l'exposition au MCPA avec l'existence d'une relation dose-effet selon qu'il s'agisse d'une exposition de moins de 25 jours ou de plus. Signalons toutefois que la significativité statistique disparaît dans le modèle d'analyse multivariée (Hardell et coll., 2002).

De nombreuses études cas-témoins se sont intéressées à l'impact des phénoxy herbicides sur l'apparition de LNH. L'exposition professionnelle au 2,4-D a fait l'objet de plusieurs études réalisées pour la plupart aux États-Unis et au Canada.

Sur les dix études que nous avons recensées en Amérique du Nord, seules trois ont rapporté un risque diminué de façon non significative (Wood et coll., 1987 ; Zahm et coll., 1993b, Hohenadel et coll., 2011). Les sept autres (Hoar et coll., 1986 ; Weisenburger, 1990 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Pahwa et coll., 2012) ont montré un risque augmenté dont deux seulement ont atteint un seuil de significativité statistique (Hoar et coll., 1986 ; McDuffie et coll., 2001). Dans l'étude de Hohenadel et coll. (2011), alors que l'exposition au 2,4-D seul a montré un risque diminué, l'exposition au 2,4-D combinée à celle du malathion a montré un risque augmenté significativement. Sur les 5 études émanant des États-Unis, 3 ont été poolées (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992) dans l'étude de De Roos et coll. (2003), l'une d'entre elles (Hoar et coll., 1986) ayant rapporté un risque augmenté significativement. Les deux autres études américaines ont montré, l'une une augmentation de risque et l'autre une diminution de risque de LNH au Nebraska et dans l'état de Washington, respectivement sans atteindre le seuil de significativité statistique (Wood et coll., 1987 ; Weisenburger et coll., 1990). Une grande étude cas-témoins impliquant 6 provinces a été menée au Canada (*Cross-Canada Study of Pesticides and Health*, CCSPH) et a fait l'objet de 4 publications impliquant le 2,4-D (McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012). La plus ancienne rapportait un risque de LNH significativement augmenté, dans l'étude de Hohenadel la significativité statistique n'était apparente que pour l'exposition au 2,4-D combinée à celle du malathion et l'étude canadienne la plus récente montrait une augmentation non significative de risque de LNH après exposition au 2,4-D.

Beaucoup moins d'études ont été réalisées en Europe et les résultats rapportés semblent moins cohérents. Des risques augmentés mais sans atteindre le seuil de significativité statistique ont été observés dans l'étude de Miligi et coll. (2003) mais uniquement chez des femmes exposées. Dans cette dernière étude, des risques diminués ont été observés chez les hommes. En 2006, ces mêmes auteurs (Miligi et coll., 2006) ont montré l'importance du port d'un équipement de protection : un risque significativement augmenté de LNH a été observé chez les professionnels ne portant pas d'équipement de protection et exposés au 2,4-D. Une étude récente impliquant 6 pays européens a montré une diminution non significative de risque de lymphomes à cellules B (Cocco et coll., 2012).

La plupart des études concernant une exposition professionnelle au MCPA en rapport avec les LNH émanent du Canada et de pays européens, et plus particulièrement de Suède. Les études canadiennes sont toutes des études cas-témoin de la *Cross-Canada Study of Pesticides and Health*. Des risques légèrement augmentés ont été observés dans deux de ces études (McDuffie et coll., 2001 ; Pahwa et coll., 2012) alors qu'une légère diminution de risque de LNH est observée dans la troisième (McDuffie et coll., 2005). Toutes les

études suédoises ont montré une augmentation statistiquement significative de risque de LNH chez les professionnels exposés au MCPA (Hardell et Ericksson, 1999 ; Hardell, 2008 ; Eriksson et coll., 2008). Selon l'étude d'Eriksson et coll. (2008), si l'augmentation de risque touche tous les types cellulaires, elle n'est significative que pour les lymphomes à cellules B et pour les « *diffuse large B cell lymphoma* ». Les deux études italiennes n'ont montré qu'une très faible augmentation de risque chez les femmes (Miligi et coll., 2003) et chez les professionnels n'ayant pas porté d'équipement de protection (Miligi et coll., 2006).

Toutes les études sur l'exposition professionnelle au mecoprop en relation avec les LNH émanent du Canada et ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012).

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Des risques augmentés (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) ont été observés aussi bien chez des individus possédant des caractéristiques immunologiques particulières (asthme, allergies, rhumes des foins ou les trois) que chez des individus ne présentant pas ces pathologies, suite à une exposition au 2,4-D et au Dicamba (Lee et coll., 2004a ; Pahwa et coll., 2012). L'exposition au MCPA a montré des augmentations de risques uniquement chez les individus aux caractéristiques immunologiques particulières mais pas chez les autres (Pahwa et coll., 2012). Pour ces trois phénoxy herbicides des valeurs légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières par rapport aux valeurs de risque rapportées pour les autres. En revanche, un risque significativement accru a été observé pour toutes les catégories de non-malades (non-asthmatiques, non-allergiques, non-asthmatiques + non-allergiques + non-rhumes des foins) exposés au MCPP (Pahwa et coll., 2012). Ces observations sont difficiles à interpréter d'autant plus que les modifications de risque ne vont pas nécessairement dans le même sens pour une même classe de pesticides. Les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus au hasard, vu le faible nombre de cas observé dans certains groupes mais soulignent l'importance de poursuivre les investigations au sein de ces populations.

En résumé, à une exception près (étude portant sur 2 cas), aucune donnée issue des études de cohorte n'atteint la significativité avec MCPA, 2,4-D. Une étude cas-témoins (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation statistiquement significative du risque de LNH aussi bien pour les hommes exposés au 2,4-D que pour les femmes, tous types de LNH confondus et plus particulièrement pour les formes extra nodulaires. D'une manière générale, les études cas-témoins individuelles les plus récentes rapportent des augmentations non significatives de risque de LNH après exposition au 2,4-D. L'exposition au 2,4-D combinée à celle du

malathion a montré un risque augmenté significativement dans une étude canadienne. Après exposition au MCPA, des valeurs de risque significativement augmentées ont été observées dans toutes les études suédoises. Les autres études cas-témoins européennes et les études canadiennes ont montré des augmentations de risque de LNH non significatives. Toutes les études portant sur le mecoprop (MCP) sont des études canadiennes qui montrent un accroissement significatif du risque de LNH. Pour les 4 phénoxy herbicides (2,4-D, dicamba, MCPA, MCP) des valeurs de risque légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières (sans significativité statistique).

### **Autres pesticides ou classes de pesticides ayant suscité un intérêt particulier**

#### ***Aminophosphonates glycine - glyphosate***

Le glyphosate est la principale matière active du *Roundup*, un herbicide à large spectre, largement utilisé dans plus de 130 pays pour divers types d'applications (agriculture, industrie, forêt, serres, dégagement des voies de passage, résidentielles...). Les études épidémiologiques sur la relation entre exposition au glyphosate et développement de cancers ont tout récemment fait l'objet d'une revue (Mink et coll., 2012). Cette revue n'a pas mis en évidence de relation entre l'exposition au glyphosate et les cancers pris dans leur ensemble ni pour un site spécifique. Les résultats des études de biomonitoring soulignent l'importance de préciser non seulement la durée et la fréquence d'utilisation du pesticide mais aussi sa formulation. Les résultats des études épidémiologiques concernant les LNH sont rapportés dans le tableau 4.XII et synthétisés ci-dessous.

#### ***Études de cohorte***

À notre connaissance, aucune étude portant sur une cohorte de travailleurs en industrie de production de glyphosate n'a fait l'objet de publication dans la littérature scientifique.

Une seule étude de cohorte prospective de la AHS a rapporté des risques de LNH diminués suite à l'exposition des applicateurs au glyphosate, quelle que soit la mesure d'exposition (durant la vie, tenant compte ou non de l'intensité d'exposition) et sans qu'il y ait de tendance à l'augmentation de risque avec la dose. Une très légère augmentation de risque apparaît lors de la comparaison entre applicateurs exposés par rapport aux non exposés (*ever versus never*). Aucune des valeurs de risque n'a atteint un degré de significativité statistique (De Roos et coll., 2005).

Certains auteurs ont regroupé les données de plusieurs études cas-témoins ayant suivi la même méthodologie afin de pallier partiellement aux limitations

résultant du faible nombre de cas disponibles dans les études individuelles. Ainsi, les données de trois études (cas-témoins) réalisées en Amérique du Nord (au Nebraska, dans l'Iowa et Minnesota et au Kansas) ont été « poolées » afin d'étudier le risque lié à une exposition professionnelle d'agriculteurs au glyphosate (De Roos et coll., 2003). Ces auteurs ont montré l'existence d'une augmentation significative du risque de LNH chez ces agriculteurs, quel que soit le modèle statistique utilisé (régression logistique ou hiérarchique), après ajustement pour l'exposition aux 46 autres pesticides étudiés, à l'âge et à l'État. Une observation similaire a été faite en Suède, après regroupement des résultats de deux études portant sur une exposition professionnelle aux pesticides (Hardell et coll., 2002). L'augmentation de risque de LNH suite à une exposition au glyphosate n'a toutefois atteint un degré de significativité statistique que suite à une analyse univariée mais pas multivariée.

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté des données sur les LNH résultants d'expositions au glyphosate. Trois études émanent d'Amérique du Nord, de l'Iowa et du Minnesota (Cantor et coll., 1992) du Canada (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011), trois de Suède (Hardell et Eriksson, 1999 ; Nordstrom et coll., 1998 ; Eriksson et coll., 2008), une de France (Orsi et coll., 2009) et l'étude Epilymph qui concerne 6 pays européens (Cocco et coll., 2012). Les résultats de certaines études cas-témoins réalisées dans un même pays sont partiellement redondants. Pratiquement toutes ces études cas-témoins montrent une augmentation du risque de LNH mais un degré de significativité statistique n'a été observé que par Eriksson et coll. (2008) chez des professionnels exposés, dans l'ensemble, pour une exposition de plus de 10 jours, dans l'analyse univariée, et pour les lymphomes de type B et plus particulièrement pour les SLL/LLC, de même que pour les LNH de type non spécifié. Dans la première étude canadienne, McDuffie et coll. (2001) ont rapporté une augmentation significative du risque de LNH pour des fréquences d'exposition de plus de 2 jours par an. Dans la deuxième étude canadienne, Hohenadel et coll. (2011) ont montré que l'exposition au glyphosate seul n'augmentait pas le risque alors que son utilisation en combinaison avec le malathion induisait une augmentation significative du risque. Deux études ont distingué les différents types de LNH (Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009). Des risques significativement augmentés n'ont été rapportés que dans l'étude d'Eriksson et les types de lymphomes impliqués (SLL/LLC ; LNH non spécifié), avec des intervalles de confiance étendus.

En résumé, l'absence d'augmentation de risque de LNH observée dans l'étude de cohorte AHS ne semble pas en accord avec les résultats des études cas-témoins. Des augmentations significatives de risque de LNH ont été observées dans les études cas-témoins poolées. Toutefois, dans ces études, les OR diminuent dans les analyses de régression hiérarchiques ou multivariées. Les auteurs ont également rapporté que les types de lymphomes impliqués seraient plutôt de type SLL/LLC et LNH non spécifié.

## Pyréthroïdes

Très peu d'études épidémiologiques ont porté sur ces classes de pesticides (tableau 4.XIII). Aucune de ces études n'a rapporté d'effet significatif. Une diminution de risque a été observée dans la cohorte nord américaine AHS, quelle que soit la mesure d'exposition et aucune tendance à l'augmentation de risque n'a été observée avec l'accroissement de l'exposition (Rusiecki et coll., 2009). Les études cas-témoins identifiées sont européennes. La grande majorité de ces études, poolées (Hardell et coll., 2002) ou non (Miligi et coll., 2003 ; Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009) ont montré une augmentation de risque de LNH sans jamais atteindre un degré de significativité statistiques. Les associations les plus fortes ont été observées pour les lymphomes de type LF (Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009), de type SLL/LLC, de même que pour les lymphomes à cellules T et les LNH non spécifiés (Eriksson et coll., 2008).

En résumé, très peu d'études épidémiologiques ont porté sur ces (classes de) pesticides et aucune ne laisse suspecter l'existence possible d'une relation avec le développement de LNH.

**En conclusion**, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de LNH ont rapporté une augmentation du risque, le seuil de significativité statistique est atteint pour cinq sur les sept. Toutefois, une grande prudence s'impose dans l'interprétation des résultats en raison de la forte hétérogénéité existant entre les résultats des enquêtes épidémiologiques.

Les dernières données disponibles émanant de l'AHS ont montré que l'incidence des LNH et la mortalité observée chez les applicateurs exploitants agricoles, les applicateurs professionnels et chez leurs conjoints potentiellement exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale. En revanche, quand ces valeurs sont exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour plusieurs formes de LNH. Les résultats d'incidence suggèrent que le risque serait limité aux lymphomes impliquant les cellules B.

Des associations significatives ont été rapportées avec des familles ou des substances actives de pesticides. Plusieurs études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés et LNH. Une augmentation significative du risque de LNH a été rapportée après exposition au lindane dans l'étude de cohorte prospective AHS portant sur les applicateurs ainsi que dans plusieurs études cas-témoins poolées et non poolées menées chez les agriculteurs. Les autres organochlorés identifiés comme pouvant être associés au développement de LNH parmi les agriculteurs, sont le DDT, l'aldrine (1 étude), le chlordane

(1 étude) et le HCH<sup>27</sup>. Il n'est pas exclu que certaines catégories de populations présentant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques, asthmatiques, porteurs de translocation t(14 ;18) puissent présenter un risque accru de LNH suite à l'exposition à certains organochlorés (lindane, DDT, chlordane, dieldrine, toxaphène). Des études cas-témoins notamment aux États-Unis et au Canada, ont rapporté des risques significativement augmentés avec les organophosphorés. Le seuil de significativité statistique n'a toutefois été atteint que pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965. L'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl, un insecticide carbamate, a montré un effet synergique. Par ailleurs, un risque significativement accru a été observé chez les individus porteurs d'une translocation chromosomiques t(14 ;18) exposés au fonofos. Dans les populations allergiques ou asthmatiques exposées aux organophosphorés les résultats sont divergents. Concernant l'exposition aux carbamates et dithiocarbamates, l'augmentation de risque de LNH la plus cohérente a été observée chez les applicateurs pour l'herbicide butylate et, dans une moindre mesure pour les insecticides carbofuran et carbaryl. D'une manière générale, les études conduites après 2005 montrent des augmentations non significatives de risque de LNH après exposition au phénoxyherbicide 2,4-D sauf une étude canadienne qui rapporte un risque augmenté significativement pour une exposition combinée : 2,4-D avec l'insecticide organophosphoré malathion. Des augmentations de risque de LNH ont été observées avec le MCPA dans plusieurs études européennes et canadiennes, cependant les valeurs de risque n'étaient significatives que dans les études suédoises. Les études canadiennes portant sur le mecoprop (MCP) montrent un accroissement significatif du risque de LNH. Pour les quatre phénoxyherbicides (2,4-D, dicamba, MCPA, MCP) étudiés au sein de populations à risques potentiellement accrus, des valeurs de risque légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières (sans significativité statistique).

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA JF, RIORDAN SG, ANNE M, LYNCH CF, COLLINS JJ, et coll. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 728-733

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers : a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA JF, DELZELL E, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

- ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** (suppl 1) : 39-45
- ALEXANDER DD, MINK PJ, ADAMI HO, CHANG ET, COLE P, et coll. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007, (suppl 12) : 1-39
- AMOATENG-ADJEPONG Y, SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 471-478
- BARIS D, ZAHM SH, CANTOR KP, BLAIR A. Agricultural use of DDT and risk of non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of three case-control studies in the United States. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 522-527
- BECHER H, FLESCH-JANYNS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321
- BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BLAIR A, CANTOR KP, ZAHM SH. Non-hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 82-87
- BOERS D, PORTENGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31
- BOFFETTA P, DE VOCHT F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 369-372
- BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMECI M, et coll. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289
- BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034
- BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877
- BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94 : an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30
- BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, et coll. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590
- CANTOR KP, BLAIR A, EVERETT G, GIBSON R, BURMEISTER LF, et coll. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992, **52** : 2447-2455
- CANTOR KP, STRICKLAND PT, BROCK JW, BUSH D, HELZLSOUER K, et coll. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines:

beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 179-183

CHANG CM, WANG SS, DAVE BJ, JAIN S, VASEF MA, et coll. Risk factors for non-Hodgkin lymphoma subtypes defined by histology and t(14;18) in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2011, **129** : 938-947

CHIU BC, DAVE BJ, BLAIR A, GAPSTUR SM, ZAHM SH, WEISENBURGER DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, **108** : 1363-1369

COCCO P, KAZEROUNI N, ZAHM SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 1-4

COCCO P, BRENNAN P, IBBA A, DE SANJOSE LS, MAYNADIE M, et coll. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med* 2008, **65** : 132-140

COCCO P, SATTI G, DUBOIS S, PILI C, PILLERI M, et coll. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med* 2012 Nov 1. [Epub ahead of print]

COLT JS, SEVERSON RK, LUBIN J, ROTHMAN N, CAMANN D, et coll. Organochlorines in carpet dust and non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 2005, **16** : 516-525

DE ROOS AJ, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, HOLMES FF, et coll. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003, **60** : E11

DE ROOS AJ, HARTGE P, LUBIN JH, COLT JS, DAVIS S, et coll. Persistent organochlorine chemicals in plasma and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 2005, **65** : 11214-11226

DELANCEY JO, ALAVANJA MC, COBLE J, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2009, **19** : 388-395

DREIHER J, KORDYSH E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol* 2006, **116** : 153-164

DROUET F, CAHU X, POINTREAU Y, DENIS F, MAHE M-A. Lymphomes malins non hodgkiniens. *Cancer Radiother* 2010, (Suppl 1) : S210-29

ENGEL SM, BERKOWITZ GS, BARR DB, TEITELBAUM SL, SISKIND J, et coll. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1397-1404

ERIKSSON M, HARDELL L, CARLBERG M, AKERMAN M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer* 2008, **123** : 1657-1663

FAGIOLI F, RIGOLIN GM, CUNEO A, SCAPOLI G, SPANEDDA R et coll. Primary gastric lymphoma: distribution and clinical relevance of different epidemiological factors. *Haematologica* 1994, **79** : 213-217

FERLAY J, BRAY F, PISANI P AND PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001

FERLAY J, SHIN H-R, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008a. *Int J Cancer* 2010a, **127** : 2893-2917

FERLAY J, PARKIN DM, STELIAROVA-FOUCHER E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008b. *Eur J Cancer* 2010b, **46** : 765-781

FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROSS et coll. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1253-1259

FRITSCHI L, BENKE G, HUGHES AM, KRICKER A, TURNER J, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 849-857

HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNDGREN E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981, **43** :169-176

HARDELL L, ERIKSSON M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999, **85** : 1353-1360

HARDELL L, ERIKSSON M, NORDSTROM M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002, **43** : 1043-1049

HARDELL L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma--historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention. *Acta Oncol* 2008, **47** : 347-354

HARDELL K, CARLBERG M, HARDELL L, BJORNFOOTH H, ERICSON J, I, et coll. Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein-Barr virus antigens and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Oncol Rep* 2009, **21** : 1567-1576

HARRISNL, JAFFEES, STEINH, BANKSPM, CHANJK, et coll. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, **84**(5) :1361-92

HILL C, DOYON F, MOUSANNIF A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, mai 2009, 272 p

HOAR S, BLAIR A, HOLMES F, BOYSEN C, ROBEL R et coll. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986, **256** : 1141-1147. Erratum in : *JAMA* 1986, **256** : 3351

HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328

HOHENADEL K, HARRIS SA, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, PAHWA P, et coll. Exposure to multiple pesticides and risk of non-hodgkin lymphoma in men from six canadian provinces. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 2320-2330

INCA. « La situation du cancer en France en 2011 ». Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001

JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, FENTY J, WARREN F, et coll. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 7-15

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA, MCAFEE O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 442-444

KHUDER SA, SCHAUB EA, KELLER-BYRNE JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 255-261

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KOGEVINAS M, KAUPPINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI PA, et coll. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995, **6** : 396-402

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105

LEE WJ, CANTOR KP, BERZOFKY JA, ZAHM SH, BLAIR A. Non-Hodgkin's lymphoma among asthmatics exposed to pesticides. *Int J Cancer* 2004a, **111** : 298-302

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b, **96** : 1781-1789

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004c, **159** : 373-380

LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS NS, et coll. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 300-306

LIU S, SEMENCIW R, MAO Y. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Canada, 1970-1996: age-period-cohort analysis. *Hematol Oncol* 2003, **21** : 57-66

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1248-1252

LYNCH SM, MAHAJAN R, FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009, **109**: 860-868.

LYNGE E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (suppl 2) : 683-688

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, GRIZZLE W, CHEN VW, WU XC. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003, **66** : 501-517

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MCDUFFIE HH, PAHWA P, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, FINCHAM S, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1155-1163

MCDUFFIE HH, PAHWA P, ROBSON D, DOSMAN JA, FINCHAM S, et coll. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 806-816

MERHI M, RAYNAL H, CAHUZAC E, VINSON F, CRAVEDI JP, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 1209-1226

MILIGI L, COSTANTINI AS, BOLEJACK V, VERALDI A, BENVENUTI A, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 627-636

MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A, VINEIS P. Cancer and pesticides : an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoeitic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1076** : 366-377

MILLS PK, YANG R, RIORDAN D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005, **16**(7) : 823-830

MINK PJ, MANDEL JS, SCEURMAN BK, LUNDIN JI. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **63** : 440-452

MONNEREAU A, DANZON A, DELAFOSSE P, MAYNADIE M, TROUSSARD X. Lymphomes malins non-Hodgkiniens. 2008

MULLER AMS, IHORST G, MERTELSMANN R, ENGELHARDT M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005, **84** : 1-12

NANNI O, AMADORI D, LUGARESI C, FALCINI F, SCARPI E, SARAGONI A, BUIATTI E. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 652-657

NORDSTROM M, HARDELL L, MAGNUSON A, HAGBERG H, RASK-ANDERSEN A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Br J Cancer* 1998, **77** : 2048-2052

OLSEN GW, BODNER KM, STAFFORD BA, CARTMILL JB, GONDEK MR. Update of the mortality experience of employees with occupational exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Am J Ind Med* 1995, **28** : 399-410

ORSI L, DELABRE L, MONNEREAU A, DELVAL P, BERTHOU C, et coll. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 291-298

PAHWA M, HARRIS SA, HOHENADEL K, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ et coll. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer* 2012, **131** : 2650-2659

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

QUINTANA PJ, DELFINO RJ, KORRICK S, ZIOGAS A, KUTZ FW, et coll. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 854-861

RAFNSSON V. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2781-2785

RAPITI E, FANTINI F, DELL'ORCO V, FANO V, BLASETTI F, et coll. Cancer mortality among chemical workers in an Italian plant. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 281-285

REYES F. Les lymphomes non-Hodgkiniens. John Libbey Eurotext, ed. 2001, pp110

ROTHMAN N, CANTOR KP, BLAIR A, BUSH D, BROCK JW, et coll. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997, **350** : 240-244

RUSIECKI JA, DE RA, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

SAIKA K, ZHANG M. Comparison of time trends in non-Hodgkin's lymphoma mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2011, **41**(1) : 154-155

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 321-330

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 143-151

- SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612
- SATHIAKUMAR N, MACLENNAN PA, MANDEL J, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011, **41 Suppl 1** : 1-34
- SCHROEDER JC, OLSHAN AF, BARIC R, DENT GA, WEINBERG CR, et coll. Agricultural risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 2001, **12** : 701-709
- SPINELLI JJ, NG CH, WEBER JP, CONNORS JM, GASCOYNE RD, et coll. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2007, **121** : 2767-2775
- SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, IARC, 2008
- US-EPA. Office of pesticide programs. Chemicals evaluated for carcinogenic potential. 2004
- VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JG, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225
- VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE FREEMAN LE, COBLE J, HOPPIN JA, et coll. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1541-1546
- WADDELL BL, ZAHM SH, BARIS D, WEISENBURGER DD, HOLMES F, et coll. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 509-517
- WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83
- WEISENBURGER DD. Environmental epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in eastern Nebraska. *Am J Ind Med* 1990, **18** : 303-305
- WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131
- WICKLUND KG, DALING JR, ALLARD J, WEISS NS. Respiratory cancer among orchardists in Washington State, 1968 to 1980. *J Occup Med* 1988, **30** : 561-564
- WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 15-24
- WOODS JS, POLISSAR L, SEVERSON RK, HEUSER LS, KULANDER BG. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 1987, **78** : 899-910
- ZAHM SH, WEISENBURGER DD, BABBITT PA, SAAL RC, VAUGHT JB, et coll. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990, **1** : 349-356

ZAHM H, WEISENBURGER DD, CANTOR KP, HOLMES FF, BLAIR A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* 1993a, **19** : 108-114

ZAHM SH, WEISENBURGER DD, SAAL RC, VAUGHT JB, BABBITT PA, et coll. The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. *Arch Environ Health* 1993b, **48** : 353-358

ZAHM SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 1055-1067

ZHENG T, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, ZHANG Y, et coll. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 641-649

ZHU K, LEVINE RS, BRANNEA, GU Y, CAPLAN LS, et coll. Risk factors for non-Hodgkin's lymphoma according to family history of haematolymphoproliferative malignancies. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 818-824

**Tableau 4.II : Méta-analyses réalisées sur le risque de lymphomes non-hodgkiniens (LNH) en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études <sup>a</sup>	Type d'étude / Famille chimique	Méta-risque relatif de LNH [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll., 1992)	Agriculteurs 1980-1994	23	Ensemble	1,03 [0,96-1,12]	5 x 10 <sup>-5</sup>
		8	Cohortes	0,95 [0,90-1,00]	
		8	Cas-témoins	<b>1,13 [1,00-1,27]</b>	
Blair et coll., 1992	Agriculteurs 1981-1990	14	Ensemble	1,05 [0,98-1,12]	(0,64)
Boffetta et de Vocht, 2007 (mise à jour de Khuder et coll., 1998) <sup>b</sup>	Agriculteurs : - cultivateurs - éleveurs 1982-2004	47	Ensemble	1,11 [1,05-1,17]	<0,001
		4		0,96 [0,83-1,09]	<0,001
		6		<b>1,31 [1,08-1,60]</b>	<0,001
Keller-Byrne et coll., 1997 <sup>b</sup>	Agriculteurs 1983-1994	6	Ensemble	<b>1,34 [1,17-1,55]</b>	NR
Khuder et coll., 1998 <sup>b</sup>	Agriculteurs 1982-1997	36	Ensemble	<b>1,10 [1,03-1,19]</b>	NR
		8	Cohortes	0,95 [0,85-1,07]	
		18	Cas-témoins	<b>1,19 [1,06-1,33]</b>	
Mehri et coll., 2007	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1992-2005	3	Phénoxy herbicides	<b>1,41 [1,09-1,81]</b>	
		6	Ensemble	<b>1,35 [1,17-1,55]</b>	0,00
Jones et coll., 2009	Ouvriers en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	26	Ensemble	<b>1,98 [1,45-2,69]</b>	0,278
		20	Phénoxy herbicides	<b>2,01 [1,38-2,93]</b>	0,322
Pearce et McLean, 2005	Agriculteurs exposés aux phénoxy herbicides	15	Phénoxy herbicides	<b>1,68 [1,34-2,10]<sup>c</sup></b>	1,6 x 10 <sup>-5</sup>
		2	Cohortes	1,33 [0,97-1,83] <sup>c</sup>	0,737
		13	Cas-témoins	<b>1,74 [1,36-2,23]<sup>c</sup></b>	0,014

<sup>a</sup> Nombre d'études mentionnées ; <sup>b</sup> Méta-analyse portant spécifiquement sur les lymphomes non-hodgkiniens ; <sup>c</sup> Valeurs calculées par Geneviève Van Maele Fabry à partir des données rapportées dans la revue ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée

**Tableau 4.IV : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et lymphomes non-hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN PRODUCTION ET APPLICATEURS</b>				
DDT	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichée dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR 1,0 [0,4-2,8]
Lindane	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichée dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR 1,6 [0,3-8,8]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Organochlorés	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (fertiles) :		
		Non exposé	16	RR 1,00 [référence]
		1-110	8	RR 1,20 [0,50-2,80]
		111-450	10	RR 1,50 [0,60-3,50]
		>450	11	RR 1,50 [0,60-3,80]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition	16	RR 1,00 [référence]
			9	RR 1,30 [0,60-3,10]
			7	RR 1,10 [0,40-2,90]
			13	RR 1,70 [0,70-4,20]
				p-trend=0,32
Organochlorés	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	58	RR 0,8 [0,5-1,3]
Aldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	21	RR 0,6 [0,3-1,0]
Chlordane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	27	RR 0,7 [0,4-1,2]
DDT	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	37	RR 0,9 [0,6-1,5]
Dieldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	7	RR 0,6 [0,2-1,3]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Heptachlore	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	18	RR 0,8 [0,4-1,4]
Lindane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	24	RR 1,3 [0,8-2,1]
Lindane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie : Non exposé 1-22 >22	34 6 7	RR 1,00 [référence] RR 1,90 [0,80-4,70] RR 2,10 [0,80-5,50] p-trend=0,12
Toxaphène	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition Exposé/non-exposé	34 5 8 24	RR 1,00 [référence] RR 1,60 [0,60-4,10] RR <b>2,60 [1,10-6,40]</b> p-trend=0,04 RR 1,5 [0,9-2,5]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES</b>				
HCH (hexachlorocyclo hexane) (éleveurs)	Rafnsson, 2006 Cas-témoins « nichée » dans une cohorte de propriétaires de moutons	Pour les individus possédant 100 moutons ou plus par rapport à ceux qui en possèdent moins de 100 (Ajustement pour l'âge)	37	OR <b>3,86 [1,59-8,53]</b>
		Fonction du nombre de moutons :		
		<100	8	OR 1,00 [référence]
		100-199	22	OR <b>3,83 [1,58-9,31]</b>
		200-688	15	OR <b>3,44 [1,31-9,04]</b>
Toxaphène	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers in America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LNH nodulaire LNH extranodulaire	NR	OR 1,00 [référence] OR 0,94 [0,48-1,86] OR 1,12 [0,51-2,45] OR 0,74 [0,17-3,26] OR 1,06 [0,46-2,47] OR 0,80 [0,25-2,53]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Aldrine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zähm et coll., 1990)	Utilisation d'aldrine	47	OR 0,5 [0,3-0,9]
Chlordane	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zähm et coll., 1990)	Utilisation de chlordane	39	OR 1,5 [0,8-2,6]
DDT	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zähm et coll., 1990)	Utilisation de DDT	98	OR 1,0 [0,7-1,3]
DDT	Baris et coll., 1998 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Zähm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Utilisation en culture et élevage dont manipulation personnelle Utilisation en élevage dont manipulation personnelle Utilisation en culture dont manipulation personnelle	161 140 110 96 74 63	OR 1,2 [1,0-1,6] OR 1,3 [1,0-1,6] OR 1,2 [0,9-1,6] OR 1,2 [0,9-1,6] OR 1,5 [1,1-2,1] OR 1,6 [1,1-2,3]
		Type de LNH :		
		Folliculaires	47	OR 1,3 [0,8-1,9]
		Diffus	53	OR 1,2 [0,8-1,7]
		Petits lymphocytes	22	OR 1,6 [0,8-2,9]
		Autres	39	OR 1,3 [0,8-2,0]
		(Ajustement pour âge et État de résidence)		
		Durée d'utilisation (années) :		
		1-4	36	OR 0,9 [0,4-2,0]
		5-9	31	OR 1,0 [0,4-2,5]
		10-14	29	OR 0,9 [0,4-2,3]
		≥15	39	OR 1,2 [0,5-2,8]
		Nombre de jours d'utilisation par an :		
		≤5	12	OR 0,3 [0,0-6,0]
		>5	11	OR 0,7 [0,0-15,0]
		Ensemble (au moins une fois) (ajustements pour d'autres pesticides, <i>seif</i> ou <i>proxy respondents</i> ) (Ajustement pour organophosphorés et 2,4-D)	161	OR 0,9 [0,4-1,8]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
DDT (travailleurs)	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés	Utilisation de DDT 1 LNH + 1 leucémie à tricholeucocytes	77	OR 1,27 [0,92-1,73]
Dieldrine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de dieldrine	21	OR 1,8 [0,8-3,9]
Heptachlore	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de heptachlore	28	OR 1,1 [0,6-2,4]
Lindane	Blair et coll., 1998 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Ensemble (sans ajustement pour d'autres pesticides)	93	OR 1,5 [1,1-2,0]
		Première utilisation :		
		≥20 ans	59	OR 1,7 [1,1-2,5]
		<20 ans	18	OR 1,3 [0,7-2,3]
		Nombre de jours d'utilisation par an :		
		≤4	8	OR 1,6 [0,6-4,0]
		≥5	5	OR 2,0 [0,6-6,4]
		Types de LNH :		
		Folliculaires	36	OR 1,6 [1,0-2,5]
		Diffus	28	OR 1,5 [0,9-2,5]
		Petits lymphocytes	14	OR 1,9 [0,9-4,0]
		Autres	15	OR 1,1 [0,6-2,1]
		Utilisation en culture	NR	OR 1,9 [1,1-3,3]
		Utilisation en élevage	NR	OR 1,3 [0,9-1,8]
		Utilisation d'un équipement de protection :		
		Oui	25	OR 1,4 [0,8-2,3]
		Non	63	OR 1,5 [1,0-2,2]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de lindane	59	OR 1,2 [0,7-2,0]
Méthoxychlore	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de méthoxychlore	9	OR 0,8 [0,3-2,1]
Toxaphène	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de toxaphène	17	OR 1,1 [0,5-2,4]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organochlorés (DDT et chlordane)	Woods et coll., 1987	Agriculteurs Utilisation du DDT et du chlordane	NR	OR 1,46 [0,80-2,80]
Organochlorés	Weisenburger, 1990	Exposition agricole	96	OR 1,4 [0,8-2,3]
Organochlorés	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	112	OR <b>1,4 [1,0-1,9]</b>
Organochlorés	Zahm et coll., 1993 <sup>a</sup>	Élevage	7	OR <b>1,3 [1,0-1,7]</b>
Organochlorés		Femmes, utilisation en exploitation agricole	20	OR 1,6 [0,8-3,1]
		Manipulation personnelle	5	OR 1,7 [0,5-5,8]
		Utilisation en culture	7	OR 1,2 [0,4-3,2]
		Élevage bovin	7	OR 3,0 [0,9-9,3]
Organochlorés	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire : variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies,...)	50 50	OR 1,16 [0,81-1,66] OR 1,27 [0,87-1,84]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Organochlorés	Fritschi et coll., 2005 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle		
		Ensemble :		
		Exposition non-substantielle	14	OR 1,07 [0,50-2,32]
		Exposition substantielle	6	OR 3,27 [0,66-16,4]
		Type de LNH :	NR	
		B-cell, exposition non-substantielle		OR 1,13 [0,52-2,45]
		B-cell, exposition substantielle		OR 3,46 [0,69-17,3]
		DLBC, exposition non-substantielle		OR 1,20 [0,42-3,44]
		DLBC, exposition substantielle		OR 1,62 [0,15-18,1]
		LF, exposition non-substantielle		OR 1,84 [0,72-4,75]
		LF, exposition substantielle		OR 3,46 [0,48-25,2]
Organochlorés	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés(s) :	407	OR 1,00 [référence]
		0	66	OR 1,33 [0,97-1,81]
		1	40	OR 1,36 [0,92-2,02]
		2 et +		p-trend=0,15
Organochlorés	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition	12	OR 1,0 [0,5-2,3]
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	11	OR 1,1 [0,5-2,6]
		Lymphomes à cellules B	2	OR 0,7 [0,2-3,3]
		DLBC	5	OR 1,9 [0,6-5,6]
		LLC	106	OR 1,29 [0,99-1,67]
Organochlorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée	47	OR 1,1 [0,7-1,7]
Aldrine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation en culture		
Aldrine	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle	10	OR 3,81 [1,34-10,79]
		Ajusté pour âge et province de résidence	10	OR 4,19 [1,48-11,96]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)		

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Chlordane	Woods et coll., 1987	Exposition professionnelle	NR	OR 1,6 [0,7-3,8]
Chlordane	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	21	OR 1,7 [0,9-3,2]
		Élevage	31	OR 1,7 [1,0-2,9]
Chlordane	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle	36	OR 1,06 [0,71-1,59]
		Ajusté pour âge et province de résidence	36	OR 1,11 [0,74-1,69]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)		
DDT	Woods et coll., 1987	Exposition professionnelle	OR	1,82 [1,04-3,2]
DDT	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	57	OR 1,7 [1,2-2,6]
		Élevage	79	OR 1,2 [0,9-1,7]
DDT	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle	32	OR 1,63 [1,03-2,57]
		Ajusté pour âge et province de résidence	32	OR 1,73 [1,08-2,76]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)		
DDT	Hardell et coll., 1981	Exposition au DDT	22	OR 1,8 [0,9-3,4] <sup>b</sup>
DDT	Miligi et coll., 2003	Hommes	21	OR 0,6 [0,3-1,1]
		Femmes (LNH et LLC)	5	OR 0,3 [0,1-0,8]
DDT	Hardell et Eriksson, 1999	Exposition au DDT	66	OR 1,1 [0,7-1,7]
DDT	Hohenadel et coll., 2011	DDT seul	13	OR 1,72 [0,86-3,42]
		DDT+malathion		OR 2,11 [1,17-3,80]
DDT	Cocco et coll., 2012	Exposition professionnelle aux pesticides	3	OR 1,2 [0,2-5,9]
		Lymphomes à cellules B		
DDT	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée	33	OR 1,69 [1,07-2,67]
Dieldrine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	17	OR 1,4 [0,7-2,8]
Heptachlore	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	25	OR 1,3 [0,7-2,2]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Hommes (LNH et LLC) Femmes	9	OR 2,0 [0,6-7,7] OR /
Lindane	Hoar et coll., 1986	cité ds Dreihner et Kordysh, 2006	3	OR 6,1 [1,3-29]
Lindane	Zahm et coll., 1990	cité ds Dreihner et Kordysh, 2006	19	OR 1,3 [0,7-2,4]
Lindane	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture Élevage	21 55	OR <b>2,0 [1,0-3,7]</b> OR <b>1,4 [1,0-2,1]</b>
Lindane	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	15 15	OR <b>2,05 [1,01-4,16]</b> OR <b>2,06 [1,01-4,22]</b>
Méthoxychlor	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	65 65	OR 1,08 [0,79-1,47] OR 1,02 [0,74-1,41]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES OU NON</b>				
Organochlorés	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	205 17	OR 1,2 [0,9-1,5] OR 1,5 [0,8-2,8]
Organochlorés	Zhu et coll., 2001	Avec historique familial de cancer lymphohématopoïétique Sans historique familial	9 44	OR <b>2,3 [1,0-5,0]</b> OR 0,7 [0,5-1,0]
Organochlorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée : Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foies Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies Chez des asthmatiques Chez des non asthmatiques Chez des allergiques Chez des non allergiques	41 65 10 96 32 74	OR 1,42 [0,91-2,23] OR 1,20 [0,87-1,67] OR 2,80 [0,99-7,85] OR 1,23 [0,93-1,62] OR 1,42 [0,85-2,35] OR 1,24 [0,91-1,69]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Organochlorés	Chiu et coll., 2006a (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique	17	OR 3,8 [1,3-10,9]
		t(14;18)positif LNH vs témoins t(14;18)négatif LNH vs témoins	18	OR 1,2 [0,6-2,4]
Aldrine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique	11	OR 1,5 [0,8-2,7]
		t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	10	OR 0,7 [0,4-1,4] OR 1,9 [0,7-4,9]
Aldrine	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	66	OR 1,0 [0,7-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	10	OR 2,1 [0,9-5,1]
Chlordane	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique	8	OR 1,4 [0,7-2,9]
		t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	13	OR 1,5 [0,9-2,6] OR 1,0 [0,4-2,5]
Chlordane	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	67	OR 1,5 [1,1-2,2]
		Agriculteurs asthmatiques	9	OR 2,7 [1,0-7,2]
DDT	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	158	OR 1,2 [0,9-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	11	OR 1,2 [0,6-2,4]
DDT	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique	13	OR 1,1 [0,6-1,9]
		t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	22	OR 1,2 [0,8-1,7] OR 0,9 [0,4-1,9]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
DDT	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux DDT auto-rapportée : Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foins Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies Chez des asthmatiques Chez des non asthmatiques Chez des allergiques Chez des non allergiques	15 18 4 29 13 20	OR 2,53 [1,17-5,47] OR 1,31 [0,73-2,36] OR 11,1 [1,59-78,1] OR 1,49 [0,92-2,40] OR 2,70 [1,20-6,10] OR 1,38 [0,78-2,42]
Dieldrine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	7 1	OR 3,7 [1,9-7,0] OR NR OR NR
Dieldrine	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	30 5	OR 1,2 [0,7-1,9] OR 4,2 [0,98-18,2]
Dieldrine	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 2,4 [0,8-7,9]
Heptachlore	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	44 6	OR 1,3 [0,9-2,0] OR 2,6 [0,8-8,4]
Lindane	Schroeder et coll., 2001 (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	14 12	OR 2,3 [1,3-3,9] OR 1,0 [0,5-1,7] OR 2,1 [0,9-5,1]
Lindane	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	84 11	OR 1,3 [0,97-1,8] OR 2,4 [1,0-5,7]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 3,5 [1,4-8,4]
Toxaphène	Schroeder et coll., 2001 (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)negatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	5 1	OR 3,0 [1,5-6,1] NR NR
Toxaphène	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 3,2 [0,8-12,5]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Blair et coll. (1998) : Âge, interview proxy/directe et État de résidence  
Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

Fritschi et coll. (2005) : Sexe, âge, ethnie, région de résidence

Hardell et coll. (2002) : Étude, localisation, statut vital

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province et proxy respondent

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Millis et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Pathwa et coll. (2012) : Âge, province de résidence, personne ayant répondu, exposition au gasoil

Purdue et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, État de résidence, historique familial de cancer, jours d'exposition durant la vie à l'ensemble des pesticides

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Zahm et coll. (1993b) : Âge

<sup>b</sup> Calculé à partir des données par Dreihner et Kordysh (2006)

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma ; LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VI : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux organophosphorés et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004b <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière :		
		Non exposé	53	RR 1,00 [référence]
		0,1-8,8	10	RR 0,60 [0,23-1,54]
		8,8-24,5	13	RR 1,79 [0,9-3,48]
		24,6-56,0	5	RR 0,91 [0,35-2,35]
		≥ 56,1	9	RR 1,01 [0,43-2,35] p-trend=0,725
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	53	RR 1,00 [référence]
		0,1-48,9	6	RR 0,85 [0,33-2,20]
		49,0-135,9	6	RR 0,62 [0,22-1,76]
136,0-417,6	10	RR 1,24 [0,57-2,74]		
≥417,7	10	RR 1,61 [0,74-3,53] p-trend=0,385		
Ensemble (tous les applicateurs engagés)			37	RR 1,03 [0,62-1,70]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Bonner et coll., 2007 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière :		
		Non exposé	14	1,00 [référence]
		>0-9	7	0,62 [0,24-1,56]
		10-39	7	0,69 [0,27-1,78]
		>39	9	0,81 [0,33-2,01] p-trend=0,96
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	14	1,00 [référence]
		>0-58	5	0,53 [0,19-1,51]
		59-245	9	0,74 [0,31-1,79]
		>245	9	0,83 [0,34-2,04] p-trend=0,92
Terbufos	Bonner et coll., 2010 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière :		
		Faible exposition	5	1,00 [référence]
		10-39	7	1,09 [0,38-3,13]
		>39	9	1,07 [0,38-3,04] p-trend=0,93
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Faible exposition	5	1,00 [référence]
		59-245	9	1,30 [0,43-3,90]
		>245	9	1,29 [0,41-4,00] p-trend=0,93
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	69	1,00 [référence]
>0-107	17	1,28 [0,73-2,26]		
107-352	24	<b>1,94 [1,16-3,22]</b>		
>352	15	1,22 [0,67-2,22] p-trend=0,62		
Vie entière modulée par l'intensité :				
Faible exposition	17	1,00 [référence]		
59-245	24	1,50 [0,80-2,79]		
>245	15	0,96 [0,48-1,94] p-trend=0,55		

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES DANS UNE COHORTE</b>				
Diazinon	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR <sup>a</sup>	
		Ensemble		OR 1,39 [0,76-2,53]
		Hommes		OR 1,97 [0,97-4,00]
		Femmes		OR 0,80 [0,23-2,81]
Malathion	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	LNH nodulaire	OR 1,26 [0,60-2,66]	
		LNH extra nodulaire	OR 1,57 [0,57-4,32]	
		2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		
		Ensemble	OR 1,77 [0,99-3,17]	
Méthyl parathion	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	Hommes	OR 2,01 [0,99-4,10]	
		Femmes	OR 1,92 [0,60-6,18]	
		LNH nodulaire	OR 1,25 [0,60-2,64]	
		LNH extra nodulaire	OR 3,52 [1,24-10,0]	
	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		
		Ensemble	OR 0,62 [0,31-1,24]	
		Femmes	OR 0,70 [0,31-1,58]	
		LNH nodulaire	OR 0,55 [0,12-2,46]	
	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	LNH extra nodulaire	OR 0,56 [0,23-1,38]	
		LNH extra nodulaire	OR 0,78 [0,26-2,37]	
		2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		
		Ensemble	OR 0,62 [0,31-1,24]	
	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	Hommes	OR 0,55 [0,12-2,46]	
		Femmes	OR 0,56 [0,23-1,38]	
		LNH nodulaire	OR 0,56 [0,23-1,38]	
		LNH extra nodulaire	OR 0,78 [0,26-2,37]	
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POULÉES</b>				
Organophosphorés <sup>c</sup>	Cantor et coll., 1992 (Iowa/Minnesota), Hoar et coll., 1986 (Kansas), Zahm et coll., 1990 (Nebraska)	Agriculteurs : pas d'utilisation	347	OR 1,0 [0,8-1,3]
		Utilisation (agriculteurs utilisateurs) :	158	OR 1,5 [1,2-1,9]
		Question directe	117	OR 1,2 [0,9-1,6]
		Question aux proches	41	OR 3,0 [1,8-5,0]
		Première utilisation >20 ans vs. <20 ans	79	OR 1,6 [1,1-2,2]
		Utilisation ≥20 ans	39	OR 1,5 [1,0-2,4]
		LNH folliculaire	50	OR 1,3 [0,9-2,0]
		LNH diffus	63	OR 1,8 [1,2-2,6]
		LNH à petits lymphocytes	18	OR 1,6 [0,8-3,2]
		LNH autres types	27	OR 1,2 [0,7-2,0]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Chlorpyrifos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 3,2 [1,1-9,2]
Coumaphos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	23	OR 1,7 [1,0-2,9]
Coumaphos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	15	OR 2,4 [1,0-5,8]
Crufomate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	5	OR 1,6 [0,5-4,9]
Diazinon	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	60	OR 1,7 [1,2-2,5]
		Agriculteurs utilisateurs	44	OR 1,3 [0,8-2,0]
		LNH folliculaire	17	OR 1,3 [0,7-2,3]
		LNH diffus	13	OR 1,2 [0,6-2,4]
		LNH à petits lymphocytes	9	OR 2,8 [1,1-7,3]
		LNH autres types	5	OR 0,7 [0,3-2,0]
		Utilisation ≥20 ans	1	OR 1,9 [0,1-31,6]
Diazinon	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	40	OR 1,9 [1,1-3,6]
Dichlorvos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	23	OR 1,0 [0,6-1,7]
Dichlorvos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	16	OR 0,9 [0,4-2,0]
Diméthoate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	12	OR 1,8 [0,9-3,8]
Diméthoate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	5	OR 1,2 [0,3-5,3]
Disulfoton	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 2,0 [0,8-5,3]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Ethoprop	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 0,9 [0,4-2,3]
Ethoprop	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	4	OR 0,7 [0,2-2,9]
Famphur	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	18	OR 1,0 [0,5-1,8]
Famphur	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	12	OR 0,7 [0,3-1,7]
Fensurfotion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	4	OR 2,0 [0,5-8,2]
Fonofos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	43	OR <b>1,7 [1,1-2,6]</b>
		Agriculteurs utilisateurs	31	OR 1,2 [0,7-2,0]
		LNH folliculaire	14	OR 1,2 [0,6-2,4]
		LNH diffus	10	OR 1,3 [0,6-2,7]
		LNH à petits lymphocytes	5	OR 2,6 [0,8-8,5]
		LNH autres types	2	OR 0,4 [0,1-1,7]
		Utilisation ≥20 ans	2	OR 4,2 [0,4-47,2]
Fonofos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	28	OR 1,8 [0,9-3,5]
Malathion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	91	OR <b>1,6 [1,2-2,2]</b>
		Agriculteurs utilisateurs	68	OR 1,2 [0,9-1,8]
		LNH folliculaire	29	OR 1,3 [0,8-2,2]
		LNH diffus	19	OR 1,1 [0,6-1,9]
		LNH à petits lymphocytes	10	OR 1,9 [0,8-4,7]
		LNH autres types	10	OR 0,9 [0,4-2,0]
		Utilisation ≥20 ans	10	OR 1,1 [0,5-2,4]
Malathion	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	53	OR 1,1 [0,6-1,8]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Parathion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	5	OR 2,9 [0,9-9,7]
Phorate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	44	OR 1,1 [0,8-1,7]
		Agriculteurs utilisateurs	35	OR 0,9 [0,6-1,4]
		LNH folliculaire	10	OR 0,7 [0,3-1,4]
		LNH diffus	10	OR 0,8 [0,4-1,8]
		LNH à petits lymphocytes	8	OR 2,3 [0,9-6,0]
		LNH autres types	7	OR 0,9 [0,4-2,3]
Phorate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Utilisation ≥20 ans	4	OR 1,5 [0,4-5,9]
		Agriculteurs utilisateurs	28	OR 0,8 [0,4-1,6]
Rommel	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	6	OR 1,3 [0,5-3,6]
Terbufos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	32	OR 1,1 [0,7-1,8]
		Agriculteurs utilisateurs	26	OR 0,9 [0,5-1,5]
		LNH folliculaire	9	OR 0,7 [0,3-1,6]
		LNH diffus	7	OR 0,8 [0,4-2,0]
		LNH à petits lymphocytes	5	OR 2,2 [0,7-7,4]
		LNH autres types	5	OR 0,8 [0,3-2,3]
Terbufos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	21	OR 0,8 [0,4-1,8]
Tetrachlorvinphos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	9	OR 1,8 [0,7-4,7]
Tetrachlorvinphos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	3	OR 0,4 [0,1-1,8]
Trichlorfon	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>o</sup>	7	OR 1,8 [0,7-4,7]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organophosphorés	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticides Utilisation culture et/ou élevage Utilisation culture Utilisation élevage	96 60 68	OR <b>1,5 [1,1-2,0]</b> OR 1,3 [0,9-1,9] OR <b>1,5 [1,0-2,1]</b>
Organophosphorés	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : République Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Exposition professionnelle aux pesticides Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH) : - tous niveaux de certitude quant à cette exposition - haut niveau de certitude Lymphomes à cellules B : - tous niveaux - haut niveau DLBCL : - tous niveaux - haut niveau LLC : - tous niveaux - haut niveau	32 11 23 7 5 1 9 1	OR 1,6 [0,9-2,6] OR 1,6 [0,6-4,2] OR 1,4 [0,8-2,6] OR 1,4 [0,5-3,9] OR 1,1 [0,4-2,9] OR 0,6 [0,1-5,3] OR <b>2,7 [1,2-6,0]</b> OR 0,9 [0,1-7,7]
Organophosphorés	Fritschi et coll., 2005 <sup>b</sup> Australie (2 États : New South Wales, Australian Capital Territory)	Ensemble : Exposition non-substantielle Exposition substantielle	20 12	OR 0,71 [0,39-1,28] OR 2,11 [0,78-5,68]
		Type de LNH : B-cell, exposition non-substantielle B-cell, exposition substantielle DLBCL, exposition non-substantielle DLBCL, exposition substantielle LF, exposition non-substantielle LF, exposition substantielle	NR NR NR NR NR NR	OR 0,63 [0,34-1,17] OR 2,22 [0,83-5,97] OR 0,63 [0,26-1,57] OR 2,14 [0,60-7,72] OR 1,07 [0,49-2,33] OR <b>4,28 [1,41-13,0]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Organophosphorés	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition à 1 organophosphate	65	OR 2,10 [1,50-2,94]
	Réactualisation de McDuffie et coll., 2001	Exposition à 2 organophosphates	27	OR 1,69 [1,04-2,74]
Organophosphorés	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	90 90	OR 1,69 [1,26-2,27] 1,73 [1,27-2,36]
Organophosphorés	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup> France (6 centres)	Exposition professionnelle	20	OR 1,7 [0,9-3,3]
		LNH	8	OR 1,5 [0,6-3,7]
		LNH larges cellules diffuses Lymphomes folliculaires	6	OR 2,7 [1,0-7,7]
Organophosphorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition professionnelle et non-professionnelle	92	OR 1,91 [1,43-2,55]
Organophosphorés	Weisenburger, 1990 États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole (résidence et travail dans une ferme)	NR	OR 1,9 [1,1-3,1]
Organophosphorés	Zahm et coll., 1990 États-Unis (Nebraska)	Utilisation d'OP dans la ferme ( <i>ever used</i> )	NR	OR 2,4 [NR]
		Fréquence d'utilisation :		
		1-5 jours/an	NR	OR 1,7 [NR]
		6-20 jours/an 21+ jours/an	NR NR	OR 1,8 [NR] OR 3,1 [NR]
Organophosphorés	Zahm et coll., 1993 <sup>a</sup> États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole des femmes : Utilisation dans la ferme Manipulation personnelle	14 6	OR 1,2 [0,6-2,5] OR 4,5 [1,1-17,9]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Organophosphorés (famille d')	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup> Italie (9 régions agricoles)	Insecticides :		
		Tylophosphates (LNH et LLC)	40	OR 1,1 [0,7-2,0]
		Tyrophosphates (LNH et LLC)	45	OR 1,0 [0,6-1,6]
		Phosphonates (LNH et LLC)	6	OR 4,1 [0,7-78,9]
		Phosphoramidon (LNH et LLC)	13	OR 1,4 [0,6-3,7]
		Herbicides :		
		Prosprates organiques	8	OR 0,8 [0,3-2,4]
Coumaphos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en élevage	13	OR 1,6 [0,8-3,5]
		Utilisation avant 1965	3	OR 1,5 [0,3-6,3]
Diazinon	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	27	OR 1,5 [0,9-2,5]
		Utilisation avant 1965	14	OR <b>2,6 [1,2-5,9]</b>
Diazinon	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	18	OR 1,72 [0,92-3,19]
			18	OR 1,69 [0,88-3,24]
Dichlorvos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en élevage	20	OR 1,2 [0,7-2,2]
		Utilisation avant 1965	12	OR 1,8 [0,8-3,9]
Dimethoate	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	22	OR 1,20 [0,71-2,03]
			22	OR 1,20 [0,70-2,06]
Dimethoate	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : république Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Exposition professionnelle	3	OR 1,8 [0,3-10,6]
		Lymphomes à cellules B		
Famphur	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en élevage	10	OR 1,7 [0,7-4,0]
Fonofos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	15	OR 1,1 [0,6-2,1]
		Utilisation avant 1965		

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,5 [0,8-2,7]
		Utilisation avant 1965	11	OR 2,9 [1,1-7,4]
		Insecticide utilisé en élevage	43	OR 1,3 [0,9-2,1]
		Utilisation avant 1965	25	OR 1,8 [1,0-3,3]
Malathion	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	72	OR 1,77 [1,28-2,46]
			72	OR 1,83 [1,31-2,55]
Malathion	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Fréquence d'exposition : 0-2 jours/an	50	OR 1,82 [1,25-2,68]
		≥2 jours/an	22	OR 1,75 [1,02-3,03]
		Exposition professionnelle et non-professionnelle	72	OR 1,96 [1,42-2,70]
Malathion	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de McDuffie et coll., 2001	Malathion seul	52	OR 1,75 [1,22-2,52]
		Malathion + carbaryl Autres combinaisons avec effet significativement augmenté : Malathion + 2,4-D ; M + DDT ; M + glyphosate ; M +mecoprop	20	OR 3,34 [1,77-6,31]
Phorate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,0 [0,6-1,7]
		Utilisation avant 1965	9	OR 1,8 [0,7-4,5]
Terbufos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	15	OR 0,9 [0,5-1,7]
<b>SOUS-POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Organophosphorés (insecticide/culture)	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	149	OR 1,4 [1,1-1,7]
		Agriculteurs asthmatiques	14	OR 2,0 [1,0-4,2]
Diazinon	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	58	OR 1,6 [1,1-2,3]
		Agriculteurs asthmatiques	7	OR 1,9 [0,7-5,3]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Fonofos	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	41 8	OR <b>1,6</b> [1,0-2,4] OR <b>3,7</b> [1,3-10,9]
Malathion	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	89 7	OR <b>1,5</b> [1,1-2,1] OR 1,9 [0,7-5,1]
<b>SOUS-POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organophosphorés	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992) États-Unis (Iowa/Minnesota)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	15 20	OR 1,4 [0,8-2,5] OR 1,2 [0,8-1,8] OR 1,4 [0,6-3,0]
Organophosphorés	Paihua et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition aux DDT auto-rapportée : Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foins Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies Chez des asthmatiques Chez des non asthmatiques Chez des allergiques Chez des non allergiques	24 68	OR 1,33 [0,78-2,29] OR <b>2,26</b> [1,60-3,20]
Organophosphorés	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahrn et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. Témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins	17 15	OR 4,6 [1,6-13,2] OR 1,2 [0,6-2,5]
Malathion	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992) États-Unis (Iowa/Minnesota)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	9 13	OR 1,4 [0,7-2,7] OR 1,1 [0,7-1,9] OR 1,3 [0,5-3,2]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition aux DDT auto-rapportée : Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foins Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies Chez des asthmatiques Chez des non asthmatiques Chez des allergiques Chez des non allergiques	19 53 2 70 17 55	1,25 [0,69-2,26] OR <b>2,44 [1,65-3,61]</b> OR OR OR OR OR OR

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Bonner et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation de lindane  
 Bonner et coll. (2010) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion, atrazine, 2,4-D, fonofos, carbofurane et phorate  
 Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État de résidence, cigarette, historique familial de cancer, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques  
 Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer  
 Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre  
 De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État de résidence  
 Fritschi et coll. (2005) : Sexe, âge, ethnie, région de résidence  
 Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province et réponses données par un proche (« *proxy respondent* »)  
 Lee et coll. (2004a) : Statut vital, âge, État  
 Lee et coll. (2004b) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation d'alachlore, carbofuran, fonofos et trifluralime  
 McDuffie et coll. (2001) : Âge et province de résidence, ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)  
 Miligi et coll. (2003) : Âge, lieu de résidence  
 Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation  
 Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, et statut socioéconomique  
 Pahwa et coll. (2012) : Âge, province de résidence, type de répondant, exposition au gasoil  
 Schroeder et coll. (2001) : État, âge  
 Waddell et coll. (2001) : Âge, État de résidence, type de répondant  
 Zahm et coll. (1993) : Âge

<sup>b</sup> Le nombre total de LNH est de 60 mais le nombre de cas dans chacune des catégories d'exposition n'est pas précisé ; il y a 38 cas de LNH nodulaire et 22 cas de LNH extra nodulaire  
<sup>c</sup> 18 organophosphorés étudiés dans cette étude ; seulement 5 (diazinon, malathion, phorate, terbufos, fonofos) ont fait l'objet d'une étude plus approfondie car le nombre de cas exposés étaient assez nombreux (>32) ; ils présentent tous un OR supérieur à 1 (non significatif pour le terbufos et le phorate).

<sup>e</sup> Agriculteurs ou/non : Données pour les agriculteurs exposés par rapport à des non-agriculteurs

OR : *odds ratio* ; HR : *hazard ratio* ; RR : *risque relatif* ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VII : Études sur le lien entre exposition aux triazines et lymphomes non-hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDES COHORTES RÉTROSPECTIVES</b>				
Triazines	Sathiakumar et coll., 1992 (mortalité)	Industrie : Alabama (Plant 1)	4	SMR 2,03 [0,55-5,2]
Triazines	Sathiakumar et coll., 1996 (mortalité)	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2) Exposition définie ou probable Exposition possible	5 3 2	SMR SMR SMR 2,79 [0,91-6,52] 3,85 [0,79-11,24] 1 [NR]
Triazines	Sathiakumar et Delzell, 1997 (réactualisation de Sathiakumar et coll., 1996) (mortalité)	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2) Exposition définie ou probable Exposition possible	9 5 4	SMR SMR SMR 2,29 [1,05-4,35] 2,96 [0,96-6,90] 1,79 [0,49-4,57]
Triazines	MacLennan et coll., 2002 (incidence)	Industrie : Louisiane (Plant 2)	3	SIR 1,36 [0,28-3,98]
Triazines	MacLennan et coll., 2003 (réactualisation de Sathiakumar et Delzell, 1997 : seulement pour Plant 2) (mortalité)	Industrie : Louisiane (Plant 2)	4	SMR 3,72 [1,01-9,52]
<b>TRAVAILLEURS EN PRODUCTION ET APPLICATEURS</b>				
Triazines	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichées dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR 0,7 [0,1-3,1]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 >178,5	17	1,00 [référence]
			19	1,56 [0,66-3,69]
			17	1,59 [0,67-3,79]
			15	1,61 [0,62-4,16] p-trend=0,35
Atrazine	Freeman et coll., 2011 <sup>a</sup> (Réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004) (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 >178,5	17	1,00 [référence]
			16	0,88 [0,35-2,27]
			15	1,36 [0,56-3,28]
			20	1,75 [0,73-4,20] p-trend=0,14
Cyanazine	Lynch et coll., 2006 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) : 1-16 17-56 >57	9	1,00 [référence]
			18	1,56 [0,69-3,50]
			9	1,25 [0,47-3,95] p-trend=0,97
			10	1,00 [référence]
Cyanazine	Freeman et coll., 2011 <sup>a</sup> (Réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004) (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 >178,5	12	1,30 [0,56-3,00]
			13	1,43 [0,61-3,37] p-trend=0,49
			38	1,00 [référence]
			32	0,96 [0,60-1,55] p-trend=0,73
Cyanazine	Lynch et coll., 2006 <sup>a</sup> (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition Jours d'exposition durant la vie (tertiles) : 1-16 17-56 >57	38	1,00 [référence]
			45	1,20 [0,78-1,86]
			34	0,93 [0,58-1,48]
			34	0,93 [0,58-1,50] p-trend=0,48

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Métribuzine	Delancey et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (fertiles) : >0-8,75 8,76-24,5 >24,5	5 6 8	1,00 [référence] 2,31 [0,62-8,63] 2,64 [0,76-9,11] p-trend=0,13
		Tenant compte de l'intensité de l'exposition (tertiles) : >0-58,3 >58,3-174,4 >174,4	4 6 9	1,00 [référence] 1,39 [0,33-5,84] 2,52 [0,66-9,59] p-trend=0,13
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES / CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Simazine	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LNH nodulaire LNH extranodulaire	NR	1,00 [référence] OR 1,65 [0,89-3,04] OR 1,64 [0,78-3,44] OR 2,65 [0,83-8,50] OR 1,25 [0,58-2,67] OR 2,80 [0,96-8,17]
Atrazine	Zahm et coll., 1993 <sup>a</sup> (réanalysé par De Roos et coll., 2003) 3 cas-témoins poolés : Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1990	Utilisation d'atrazine Manipulation personnelle Utilisation mais pas de manipulation (Ajustement pour l'âge et l'État) Type de LNH : Folliculaire Diffus Autre (Ajustement pour l'âge et l'état)	130 94 36	OR <b>1,4 [1,1-1,8]</b> OR <b>1,4 [1,0-1,8]</b> OR <b>1,6 [1,0-2,4]</b>
Atrazine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation d'atrazine (Ajustement pour âge, État, 2,4-D et organophosphorés) Utilisation d'atrazine	130 90	OR 1,2 [0,9-1,7] OR <b>1,6 [1,1-2,5]</b>

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Cyanazine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation de cyanazine	37	OR 0,6 [0,3-1,0]
Métribuzine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation de métribuzine	20	OR 0,8 [0,4-1,7]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Triazines	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation de triazines	64	OR 1,10 [0,80-1,60]
Triazines	Hoar et coll., 1986 <sup>a</sup>	Utilisation de triazines vs. non-agriculteurs Exposition aux triazines vs. agriculteurs non-exposés	14 -	OR 2,5 [1,2-5,4] OR 1,7 [0,8-3,3] (cité par Sathiakumar et coll., 2011)
		Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy versus non-agriculteurs		OR 1,9 [0,4-8,0]
		Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy ou uraciles versus non-agriculteurs	3	OR 2,20 [0,40-9,10]
		Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy ou uraciles versus agriculteurs non-exposés		OR 1,5 [0,3-5,7] (cité par Sathiakumar et coll., 2011)
Triazines	Zahm et coll., 1993b <sup>a</sup>	Utilisation (femmes)	12	OR 1,2 [0,6-2,6]
Triazines	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Manipulation personnelle (femmes) Hommes (LNH et LLC) Femmes	1 14 5	OR 2,20 [0,10-31,5] OR 1,0 [0,5-2,3] OR 2,0 [0,4-14,4]
Triazines	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides (agriculteurs) : Ensemble des LNH Lymphomes à larges cellules diffusés Lymphomes folliculaires	17 8 4	OR 1,9 [0,9-3,8] OR 2,1 [0,8-5,0] OR 2,3 [0,7-7,7]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Triazines et triazoles	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition		
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	5	0,9 [0,3-2,8]
		Lymphomes à cellules B	3	0,6 [0,2-2,5]
		DLBCL	1	0,8 [0,1-6,4]
		LLC	1	0,8 [0,1-6,9]
Atrazine	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Hommes (LNH et LLC)	11	OR 0,8 [0,3-2,0]
Atrazine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation d'atrazine	59	OR 1,20 [0,90-1,80]
		Manipulation avant 1965	19	OR 1,3 [0,7-2,5]
Atrazine	Weisenburger, 1990	Utilisation d'atrazine auto-rapportée		OR 1,4 [0,8-2,2]
Atrazine	Zahm et coll., 1993 <sup>b</sup>	Utilisation (femmes)	11	OR 1,4 [0,6-3,0]
		manipulation personnelle (femmes)	1	OR 2,20 [0,10-31,5]
Cyanazine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation de cyanazine	27	OR 0,9 [0,6-1,5]
Cyanazine	Zahm et coll., 1993 <sup>b</sup>	Utilisation (femmes)	4	OR 1,3 [0,3-4,5]
Métribuzine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation	12	OR 0,7 [0,4-1,4]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Triazines	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	131	OR 1,1 [0,9-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	12	OR 1,7 [0,8-3,7]
Triazines	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	15	OR 1,5 [0,9-2,5]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	17	OR 0,9 [0,6-1,4]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 1,6 [0,7-3,5]
Triazines	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	11	OR 3,4 [1,1-10,4]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	11	OR 1,0 [0,4-2,2]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Atrazine	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	119 9	OR 1,3 [0,96-1,6] OR 1,4 [0,6-3,3]
Atrazine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	15 16	OR 1,7 [1,0-2,8] OR 1,0 [0,6-1,5] OR 1,7 [0,8-3,8]
Cyanazine	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	53 8	OR 0,9 [0,6-1,3] OR 2,8 [1,0-8,1]

CLL : Leucémie lymphocytaire chronique

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques  
 Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer  
 Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre  
 Delancey et coll. (2009) : Âge, État de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, exposition à tous les pesticides  
 De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État  
 Freeman et coll. (2011) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, État de résidence, type de licence et les pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine  
 Hoar et coll. (1986) : Âge

Lee et coll. (2004a) : Âge, statut vital, état  
 Lynch et coll. (2006) : Âge, race, sexe, État de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, les 5 pesticides les plus fortement corrélés à la cyanazine (alachlore, metolachlor, imazethapyr, EPTC, trifluraline)

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Millis et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

Rusiecki et coll. (2004) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, résidence dans une ferme, État de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine (dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuronéthyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Zahn et coll. (1993a) : État, âge, 2,4-D, organophosphorés

Zahn et coll. (1993b) : Âge

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VIII : Études sur le lien entre exposition aux carbamates et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Butylate	Lynch et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie		
		Non exposé	27	1,00 [référence]
		1-25	6	0,85 [0,35-2,04]
		≥26	12	<b>2,94 [1,49-5,76]</b> p-trend=0,002
		Vs. faible exposition :		
		1-25 ≥26	6 12	1,00 [référence] <b>3,44 [1,29-9,21]</b>
Carbaryl	Mahajan et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non exposé	27	1,00 [référence]
		1-57	5	0,76 [0,29-1,95]
		≥158	13	<b>2,87 [1,49-5,53]</b> p-trend=0,002
		Vs. faible exposition		
		1-57 ≥158	5 13	1,00 [référence] <b>3,69 [1,31-10,38]</b>
		Jours d'exposition durant la vie		
		Non exposé	23	1,00 [référence]
		1-9	5	0,65 [0,24-1,79]
		10-56	8	1,22 [0,49-3,01]
		>56	10	1,66 [0,61-4,53] p-trend=0,26
		Vs. faible exposition :		
1-9 10-56 >56	5 8 10	1,00 [référence] 1,50 [0,46-4,92] 1,57 [0,42-5,87] p-trend=0,71		

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbofuran	Bonner et coll., 2005 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie		
		Non exposé :	44	1,00 [référence]
		1-9	6	0,77 [0,31-1,86]
		10-39	7	1,27 [0,55-2,91]
		40-109	7	1,40 [0,59-3,30] p-trend=0,40
		Vs. faible exposition		
		1-9	6	1,00 [référence]
		10-39	7	1,33 [0,44-4,02]
		40-109	7	1,08 [0,31-3,74] p-trend=0,94
		EPTC	Van Bemmel et coll., 2008 (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :
Non exposé	83			1,00 [référence]
1-<9	10			1,16 [0,59-2,26]
10-49	7			1,45 [0,66-3,18]
≥50	5			0,79 [0,31-2,01] p-trend=0,72
Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
Non exposé	83			1,00 [référence]
1->47	8			1,36 [0,65-2,84]
48-111	4			0,90 [0,33-2,48]
≥112	10			1,07 [0,55-2,12] p-trend=0,89
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES / CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Mancozèbe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichées » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	1,00 [référence]
		Ensemble		0,92 [0,45-1,88]
		Hommes		1,34 [0,60-2,96]
		Femmes		0,22 [0,02-2,07]
		LNH nodulaire		1,07 [0,44-2,59]
		LNH extranodulaire		0,72 [0,21-2,47]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Manèbe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichées » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		1,00 [référence]
		Ensemble		1,10 [0,59-2,07]
		Hommes	NR	1,47 [0,70-3,08]
		Femmes		0,62 [0,15-2,57]
		LNH nodulaire		1,26 [0,58-2,74]
Carbamates	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	LNH extranodulaire		0,94 [0,32-2,77]
		Non agriculteurs (= référence)	243	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	488	1,1 [0,9-1,14]
		Agriculteurs : utilisation	107	<b>1,5 [1,1-2,0]</b>
Butyrate	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	615	1,2 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	45	<b>1,6 [1,0-2,4]</b>
		Manipulation personnelle :		
		Non	12	<b>2,2 [1,0-5,0]</b>
		Oui	29	1,3 [0,8-2,1]
Butyrate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	LNH folliculaire	17	1,5 [0,8-2,8]
		LNH diffus	15	1,6 [0,9-3,1]
		LNH à petits lymphocytes	4	1,1 [0,3-3,4]
		Autres types	9	1,5 [0,7-3,4]
		Utilisation de butyrate		
			28	1,2 [0,6-2,3]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbaryl	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	551	1,1 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	45	<b>1,6 [1,0-2,4]</b>
	Manipulation personnelle :	Non	4	0,8 [0,3-2,7]
		Oui	36	<b>1,8 [1,1-2,8]</b>
	LNH folliculaire LNH diffus LNH à petits lymphocytes Autres types (Mêmes ajustements que pour carbamates mais quand ajustement aussi pour l'exposition à d'autres pesticides, plus aucune association n'est significative si ce n'est pour les LNH à petits lymphocytes)	LNH folliculaire	14	1,3 [0,6-2,4]
		LNH diffus	15	1,5 [0,8-2,8]
		LNH à petits lymphocytes	9	<b>2,9 [1,2-7,0]</b>
		Autres types	7	1,2 [0,5-2,9]
		Utilisation de carbaryl	30	1,0 [0,5-1,9]
Carbofuran	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	543	1,1 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	66	<b>1,6 [1,1-2,3]</b>
	Manipulation personnelle :	Non	4	2,2 [0,5-9,1]
		Oui	51	<b>1,4 [1,0-2,2]</b>
	LNH folliculaire LNH diffus LNH à petits lymphocytes Autres types	LNH folliculaire	22	1,4 [0,8-2,4]
		LNH diffus	24	<b>1,6 [1,0-2,7]</b>
		LNH à petits lymphocytes	7	1,5 [0,6-3,8]
		Autres types	13	1,6 [0,8-3,1]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbofuran	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de carbofuran	41	OR 0,9 [0,5-1,6]
EPTC + « protectant »	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence) Agriculteurs : pas d'utilisation Agriculteurs : utilisation	243 634 23	OR 1,00 [référence] 1,2 [0,9-1,4] 1,6 [0,9-2,7]
		Manipulation personnelle :		
		Non	5	OR 3,7 [0,9-14,3]
		Oui	17	OR 1,3 [0,7-2,4]
		LNH folliculaire	10	OR 1,7 [0,8-3,8]
		LNH diffus	10	OR 1,8 [0,8-3,7]
		LNH à petits lymphocytes	2	OR 1,5 [0,3-7,1]
		Autres types	1	OR 0,4 [0,04-2,7]
EPTC + « protectant »	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de EPTC + « protectant »	13	OR 1,2 [0,5-3,1]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Carbamates	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation d'insecticides :		
		Culture et/ou élevage	43	OR 1,1 [0,8-1,7]
		Culture	42	OR 1,2 [0,8-1,8]
		Élevage	6	OR 0,8 [0,3-2,2]
		Utilisation d'herbicides	24	OR 1,1 [0,7-1,9]
Carbamates (carbaryl, carbofuran, méthomyl)	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	37 37	OR 1,95 [1,25-3,05] OR 1,92 [1,22-3,04]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbamates	Mligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Insecticides (LNH et LLC) :		
		Hommes	28	OR 0,9 [0,5-1,6]
		Femmes	6	OR 0,7 [0,2-2,1]
		Herbicides (LNH et LLC)		
		Hommes	9	OR 1,2 [0,5-3,6]
		Femmes	/	/
Carbamates	Nanni et coll., 1996 <sup>a</sup>	Utilisation en élevage		
		LNH et LLC :		
		Exposition basée sur le souvenir	10	OR 1,26 [0,53-2,94]
		Exposition estimée par une matrice	11	OR 1,34 [0,58-3,06]
		LNH de faible grade et LLC :		
		Exposition basée sur le souvenir	7	OR <b>3,08 [1,05-9,00]</b>
Exposition estimée par une matrice	7	OR <b>2,95 [1,01-8,60]</b>		
Carbamate (fongicide)	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides (appareurement seulement agriculteurs)		
		Ensemble des LNH	15	OR 1,8 [0,9-3,7]
		Large cellules diffuses	5	OR 1,3 [0,5-3,7]
		Lymphomes folliculaires	5	OR <b>3,5 [1,1-10,7]</b>
		Exposition agricole (résidence et travail dans une ferme)	NR	OR 1,8 [1,0-3,2]
Carbamates et thiocarbamates	Weisenburger, 1990 Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition		
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	4	OR 0,5 [0,2-1,7]
		Lymphomes à cellules B	3	OR 0,5 [0,1-2,0]
		DLBCL	0	/
		LLC	1	OR 0,9 [0,1-7,2]
Thiocarbamates (diallate et triallate)	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle :		
		Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	21 21	OR 1,41 [0,62-2,20] OR 1,46 [0,82-2,58]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Dithiocarbamates (zinébe, ziram, mancozébe, thiram)	Mligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) :		
		Hommes	57	OR 0,9 [0,6-1,4]
		Femmes	14	OR 0,5 [0,4-1,1]
Dithiocarbamates	Nanni et coll., 1996 <sup>a</sup>	Utilisation en élevage		
		LNH et LLC :		
		Exposition basée sur le souvenir	21	OR 1,07 [0,54-2,08]
		Exposition estimée par une matrice	30	OR 1,13 [0,62-2,08]
		LNH de faible grade et LLC) :		
		Exposition basée sur le souvenir	12	OR 2,13 [0,85-5,38]
		Exposition estimée par une matrice	17	OR 2,23 [0,96-5,17]
Butylate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Herbicide	22	OR 1,2 [0,7-2,1]
		Utilisation avant 1965	1	OR 0,5 [0,1-4,3]
Carbaryl	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,7 [0,9-3,1]
		Utilisation avant 1965	7	OR <b>3,8 [1,1-13,6]</b>
Carbaryl	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	25	OR <b>2,05 [1,18-3,55]</b>
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	25	OR <b>2,11 [1,21-3,69]</b>
Carbaryl	Mligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Insecticides (LNH et LLC)		
		Hommes	17	OR 2,2 [0,9-6,4]
		Femmes	/	/
Carbaryl	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup>	Utilisation de carbaryl	5	OR 1,17 [0,41-3,36]
		Insecticide utilisé en culture	29	OR 1,0 [0,6-1,7]
Carbofuran	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation avant 1965	28	OR 1,0 [0,6-1,7]
Carbofuran	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	9	OR 1,58 [0,68-3,67]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	9	OR 1,64 [0,70-3,85]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Diallate	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	11 11	OR OR 1,26 [0,59-2,67] 1,46 [0,88-3,14]
Mancozèbe	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) : Hommes Femmes	22 /	OR OR 0,4 [0,7-1,2] /
Mancozèbe	Cocco et coll., 2012	Exposition professionnelle aux pesticides Lymphomes à cellules B	2	OR 0,6 [0,1-3,52]
Méthomyl	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	6 6	OR OR 1,86 [0,67-5,17] 1,65 [0,54-5,03]
Thiram	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) Hommes Femmes	9 /	OR OR 1,1 [0,4-3,3] /
Zineb	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) Hommes Femmes	33 10	OR OR 0,8 [0,5-1,3] 0,5 [0,2-1,1]
Ziram	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) Hommes Femmes	25 9	OR OR 1,3 [0,7-2,8] 1,9 [0,7-5,8]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Carbamates	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins t(14;18)negatif LNH vs témoins t(14;18)positif LNH vs négatif LNH	10 12	OR OR 1,3 [0,7-2,5] 0,9 [0,5-1,5] 1,6 [0,6-3,8]
Carbamates (insecticides)	Chiu et coll., 2006 <sup>c</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins t(14;18)negatif LNH vs témoins	11 8	OR OR 5,1 [1,6-16,0] 1,1 [0,5-2,8]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbamates (herbicides)	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins t(14;18)négatif LNH vs témoins	5 7	<b>3,9 [1,0-14,5]</b> 1,4 [0,5-3,8]
Carbamate	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	79 8	1,3 [0,9-1,7] 2,2 [0,8-5,9]
Butylate	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	38 5	1,1 [0,7-1,7] 2,0 [0,6-6,9]
Carbaryl	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	42 6	1,4 [0,9-2,0] 2,4 [0,8-7,6]
Carbofuran	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture) Agriculteurs asthmatiques	56 6	1,2 [0,8-1,7] 1,9 [0,7-5,6]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Bonner et coll. (2005) : Âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, historique familial de cancer, année d'engagement, État de résidence, exposition au EPTC, fonofos, trichlorfon, chlorpyrifos, perméthrine

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses  
logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province, réponse par un proche (« proxy respondent »)

Lynch et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, éducation, historique familial de cancer

Mahajan et coll. (2007) : Âge, sexe, tabagisme, État de résidence, utilisation de diazinon, chlordane, malathion et dieldrine

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Millis et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Nanni et coll. (1996) : Âge, sexe, altitude de la municipalité, historique familial de cancer hématopoïétique, infection par Herpes zoster, avoir travaillé en agriculture, exposition durant l'enfance

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Van Bommel et coll. (2008) : Âge, sexe, race, alcool, tabagisme, type d'applicateur, éducation, historique familial de cancer, nombre total de jours d'utilisation de pesticides

Zheng et coll. (2001) : Âge, type de répondant, État de résidence, historique familial de cancer, utilisation de teinture capillaire, utilisation de puits privés, tabagisme

OR : *odds ratio* ; RR : *risque relatif* ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.IX : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE/ ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>				
Alachlore	Acquavella et coll., 2004 Cohorte rétrospective (mortalité, incidence)	Muscatine, Iowa (aussi contamination par eau)		
		Exposition : Toutes Élevées	2 LNH 2 LNH	SMR SMR 2,15 [0,26-7,76] 2,60 [0,31-9,37]
		Exposition : Toutes Élevées	3 LNH 3 LNH	SIR SIR 1,73 [0,36-5,04] 2,07 [0,43-6,04]
		Les travailleurs avec exposition élevée durant 5 ans ou plus et avec au moins 15 ans depuis la première exposition !	1 LNH	SIR 2,00 [0,05-5,57]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Alachlore	Lee et coll., 2004c <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :		
		0,1-19,9	5	RR 1,00 [référence]
		20-56	4	RR 0,55 [0,12-2,48]
		56,1-116	8	RR 1,50 [0,42-5,40]
		≥116,1	10	RR 1,14 [0,30-4,36]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
		5	RR 1,00 [référence]	
		3	RR 0,62 [0,11-3,44]	
		10	RR 2,40 [0,65-8,82]	
		9	RR 1,40 [0,32-6,11]	
				p-trend=0,42
		Exposés	29	SIR 0,73 [0,49-1,05]
		Non-exposés	32	SIR 1,00 [0,69-1,41]
		Exposés/non-exposés		RR 0,50 [0,26-0,94]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Métolachlore	Rusiecki et coll., 2006 (incidence)	Jours d'exposition durant la vie : Tercile 1 Tercile 2 Tercile 3	14 11 11	1,00 [référence] 0,76 [0,34-1,71] 0,68 [0,28-1,65] p-trend=0,48
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Tercile 1 Tercile 2 Tercile 3	13 10 13	1,00 [référence] 0,69 [0,29-1,67] 1,00 [0,37-2,69] p-trend=0,70
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Alachlore	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> Iowa-Minnesota	Utilisation	57	1,2 [0,8-1,7]
Propachlor	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> Iowa-Minnesota	Utilisation	13	1,2 [0,6-2,5]
<b>POPULATIONS SENSIBLES/ ÉTUDES CAS-TÉMOINS POULÉES</b>				
Alachlore	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> Cas-témoins poolés	Non-asthmatiques Asthmatiques	96 10	1,1 [0,8-1,4] 1,7 [0,8-4]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, tabagisme, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, profession à haut risque, exposition à haut risque dans une analyse logistique

Lee et coll. (2004a) : Âge, statut vital, État

Lee et coll. (2004c) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, année d'engagement, État de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'alachlore (atrazine, cyanazine, métolachlore, trifluraline, 2,4-D)

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; LNH : lymphome non-Hodgkinien

**Tableau 4.X : Résultats des différentes études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES DE COHORTES RÉTROSPECTIVES</b>				
DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes	10	0,78 [0,38-1,44]
		Hommes – Ensemble Femmes – Ensemble	/	/
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2004	Référence – population nationale – Hommes	16	0,70 [0,40-1,14]
		Référence – population nationale – Femmes	1	0,57 [0,01-3,17]
		Référence – population locale – Hommes	16	1,07 [0,61-1,74]
		Référence – population locale – Femmes	1	0,47 [0,01-2,63]

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé

**Tableau 4.XI : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux phénoxy herbicides et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS DE L'INDUSTRIE DE PRODUCTION / ÉTUDES DE COHORTE</b>				
2,4-D, MCPA, MCPP	Boers et coll., 2010	Exposition professionnelle (usine B)	1	SIR /
2,4-D	Burns et coll., 2001 États-Unis (Midland, Michigan) Cohorte rétrospective (?)	Exposition professionnelle (manufacturing et production - Down Chemical Company) Ensemble (p/r population des États-Unis) ≥20 ans depuis le recrutement Ensemble (p/r population interne)	3 1 3	SMR SMR RR RR
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan) Cohorte prospective (cas incidents)	Exposition professionnelle Catégorie d'exposition (durée x intensité) :	14 9 2 3	SIR SIR SIR SIR
		<1 1-4,99 >5		1,00 [0,21-2,92] 0,36 [0,01-2,00] 2,63 [0,85-8,33] 1,36 [0,74-2,29] 1,24 [0,57-2,36] 1,23 [0,15-4,43] 2,16 [0,45-6,31]
MCPA	Coggon et coll., 1986 Angleterre Cohorte (mortalité)	Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » : Cohorte 1 : cohorte entière Cohorte 2 Cohorte 3 : la plus restrictive Exposition professionnelle au MCPA (très peu de contamination par les dioxines)	14 14 14 2	SIR SIR SIR SMR
MCPA	Lynge et coll., 1998 Danemark Cohorte prospective (cas incidents)	Exposition professionnelle Hommes Femmes	6 5 1	SIR SIR SIR
				1,10 [0,4-2,6] 1,22 [0,4-2,9] 1,02 [0,03-5,7]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale Cohorte (mortalité)	Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines) : Ensemble Producteurs Applicateurs	9 1 1	SMR SMR SMR 1,00 [0,46-1,90] 0,46 [0,01-2,58] 0,35 [0,01-1,94]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES/ ÉTUDES DE COHORTE</b>				
MCPA	Wiklund et coll., 1988 Suède	Exposition aux MCPA (exposition aux dioxines improbable)	27	SIR 1,07 [0,70-1,55]
2,4-D, DCPA, MCPP, (Dicamba)	Zahm, 1997 <sup>a</sup> États-Unis (plusieurs états) (mortalité)	Applicateurs de pesticides + autres entretenant les pelouses Hommes  Durée du travail <1 an 1-3 ans >3 ans	4 3  1 0 2	SMR RR  RR RR RR 0,75 [0,11-5,29] - 7,11 [1,78-28,42]
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale Cohorte (mortalité)	Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines)	1	SMR 0,35 [0,01-1,94] <sup>a</sup>
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES DANS UNE COHORTE</b>				
2,4-D	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LNH nodulaire LNH extra nodulaire	NR <sup>b</sup>	OR OR OR OR OR 3,80 [1,85-7,81] 3,79 [1,58-9,11] 5,23 [1,30-20,9] 2,29 [0,90-5,82] 9,73 [2,68-35,3]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D, 2,4-DP ou 2,4-DB	Kogevinas et coll., 1995 <sup>a</sup> Cohorte internationale IARC	Exposition à une combinaison de phénoxy herbicides	12	OR 1,1 [0,46-2,65]
		Exposition cumulative (non exposé=référence) :		
		Faible	4	OR 0,73 [0,22-2,43]
		Moyenne	6	OR 2,14 [0,73-6,23]
		Forte	2	OR 0,69 [0,11-4,55]
MCPA, MCPP ou MCPB	Kogevinas et coll., 1995 <sup>a</sup> Cohorte internationale IARC	Exposition à une combinaison de phénoxy-herbicides	15	OR 0,88 [0,36-2,18]
		Exposition cumulative (non exposé=référence) :		
		Faible	6	OR 0,98 [0,30-3,15]
		Moyenne	4	OR 0,62 [0,18-2,18]
		Forte	5	OR 1,32 [0,42-4,16]
<b>AGRICULTEURS/ ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
2,4-D	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota, Kansas, Nebraska)	Agriculteurs utilisateurs	123	OR 0,8 [0,6-1,1]
MCPA	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota, Kansas, Nebraska)	Agriculteurs utilisateurs	8	1,0 [0,4-2,6]
MCPA	Hardell et coll., 2002	LNH + leucémie à tricholeucytes	21	OR <b>2,62 [1,40-4,88]</b>
		Exposition <25 jours		OR 1,94 [0,79-4,55]
		Exposition >25 jours (analyse multivariée, n'est plus significatif)		OR <b>3,61 [1,49-9,05]</b>
		Effet dose-réponse		
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
2,4-D	Hoar et coll., 1986 <sup>a</sup> États-Unis (Kansas)	Utilisation de phénoxy herbicides (2,4-D et 2,4,5-T)	24	OR <b>2,2 [1,2-4,1]</b>
		Utilisation de 2,4-D (en excluant les utilisateurs de 2,4,5-T)	21	OR <b>2,6 [1,4-5,0]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D	Wood et coll., 1987 <sup>a</sup> États-Unis État de Washington (occidental)	Exposition au 2,4-D	NR	OR 0,73 [0,4-1,3]
2,4-D	Weisenburger, 1990 États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole au 2,4-D Exposition > 20 j/an	NR	1,5 [0,9-2,4] OR 3,3 [0,5-22,1] OR
2,4-D	Zahm et coll., 1990 <sup>a</sup> États-Unis (Nebraska)	Exposition au 2,4-D (en excluant les utilisateurs de 2,4,5-T)	30	OR 1,5 [0,8-2,6]
2,4-D	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Minnesota, Kansas, Nebraska)	Utilisation Utilisation avant 1965	115 86	OR 1,2 [0,9-1,6] OR 1,3 [0,9-1,8] OR
2,4-D	Zahm et coll., 1993 <sup>b</sup>	Utilisation dans la ferme Manipulation personnelle	13 2	OR 0,8 [0,4-1,6] OR 1,0 [0,1-5,2]
2,4-D	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	111 111	OR 1,26 [0,97-1,64] OR 1,32 [1,01-1,73] OR
2,4-D	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle/résidentielle au 2,4-D Exposition au 2,4-D, DEET et utilisation de gant de protection	64 20	OR 1,09 [0,75-1,56] OR 1,77 [0,90-3,45]
2,4-D	Miligi et coll., 2003	Exposition agricole : hommes Exposition agricole : femmes	6 7	OR 0,7 [0,3-1,9] OR 1,5 [0,4-5,7]
2,4-D	Miligi et coll., 2006 <sup>c</sup> Italie	Exposition professionnelle Exposition professionnelle sans équipements de protection	17 9	OR 0,9 [0,5-1,8] OR 4,4 [1,1-29,1] OR
2,4-D	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle 2,4-D seul 2,4-D + malathion	49 61	OR 0,94 [0,67-1,33] OR 2,06 [1,45-2,93] OR
2,4-D	Parhwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	110	OR 1,27 [0,98-1,65]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : République Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Exposition professionnelle Lymphocytes à cellules B	2	OR 0,6 [0,1-3,5]
MCPA	Hardell et Ericksson, 1999 Suède	Utilisation professionnelle de MCPA	12	OR <b>2,7 [1,0-7,0]</b>
MCPA	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	17 17	OR 1,08 [0,59-1,94] OR 1,10 [0,60-2,00]
MCPA	Miligi et coll., 2003 Italie	Exposition agricole : femmes	8	OR 1,1 [0,4-3,5]
MCPA	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	15	OR 0,98 [0,70-1,37]
MCPA	Miligi et coll., 2006 <sup>a</sup> Italie	Exposition professionnelle Exposition professionnelle sans équipements de protection	18 7	OR 0,9 [0,4-1,8] OR 3,4 [0,8-23,2]
MCPA	Eriksson et coll., 2008 Suède	Exposition professionnelle LNH Lymphome à cellule B <i>Diffuse large B cell lymphoma</i> (Les autres types cellulaires ont montré des risques augmentés mais pas significativement)	21 NR NR	OR <b>2,81 [1,27-6,22]</b> OR <b>2,59 [1,14-5,91]</b> OR <b>3,94 [1,48-10,5]</b>
MCPA	Hardell, 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle au MCPA	15 6 21	OR <b>3,76 [1,35-10,5]</b> OR 1,66 [0,46-5,96] OR <b>2,8 [1,3-6,2]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
MCPA	Pathwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	17	OR 1,12 [0,62-2,03]
MCPP (mecoprop)	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	53 53	OR 2,23 [1,38-3,07] OR 2,33 [1,58-3,44]
MCPP (mecoprop)	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle/résidentielle Exposition au MCPP, DEET et utilisation de gant de protection	28 12	OR 1,94 [1,14-3,30] OR 3,86 [1,57-9,49]
MCPP (mecoprop)	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle MCPP seul MCPP + malathion	23 28	OR 2,09 [1,23-3,54] OR 3,04 [1,80-5,15]
MCPP (mecoprop)	Pathwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	51	OR 2,26 [1,54-3,31]
<b>POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POULÉES</b>				
Cantor et coll., 1992 (Iowa, Minnesota) et Zahn et coll., 1990 (Nebraska)				
2,4-D	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	172 17	OR 1,0 [0,8-1,3] OR 1,3 [0,7-2,5]
Dicamba	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	49 6	OR 1,0 [0,7-1,5] OR 2,0 [0,6-6,0]
<b>POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
2,4-D	Pathwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non-allergiques + non-rhumes des foins Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins Non-asthmatiques Asthmatiques Non allergie Allergie	71 39 102 8 78 32	OR 1,23 [0,89-1,70] OR 1,36 [0,86-2,16] OR 1,22 [0,93-1,61] OR 2,09 [0,72-6,06] OR 1,24 [0,91-1,69] OR 1,46 [0,88-2,42]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
MCPA	Pathwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non- allergiques + non-rhumes des foins	10	OR 0,81 [0,39-1,70]
		Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins	7	OR 2,67 [0,90-7,93]
		Non-asthmatiques	15	OR 0,99 [0,53-1,84]
		Asthmatiques	2	OR 6,57 [0,48-90,5]
		Non allergie	11	OR 0,84 [0,41-1,72]
		Allergie	6	OR 2,83 [0,87-9,14]
MCPP	Pathwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non- allergiques + non-rhumes des foins	35	OR <b>2,47 [1,55-3,94]</b>
		Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins	16	OR 1,71 [0,86-3,40]
		Non-asthmatiques	48	OR <b>2,27 [1,52-3,38]</b>
		Asthmatiques	3	OR 1,42 [0,29-6,99]
		Non allergie	40	OR <b>2,74 [1,75-4,28]</b>
		Allergie	11	OR 1,30 [0,59-2,88]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Cocco et coll. (2012) : Age, province de résidence, exposition au diesel

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État de résidence

Eriksson et coll. (2008) : Age, genre, année d'inclusion ou de diagnostic

Hardell (2008) : Age, sexe, année de diagnostic (ou d'inclusion pour les témoins)

Hoar et coll. (1986) : Age

Hohenadel et coll. (2011) : Age, province de résidence, réponse des proches

Kogevinas et coll. (1995) : Variables confondantes potentielles prises en compte (nombre d'années depuis la première exposition et première exposition avant ou après 1970)

Lee et coll. (2004a) : Statut vital, âge, État

McDuffie et coll. (2005) : Age, province de résidence

Miligi et coll. (2006) : Age, genre, province de résidence

Millis et coll. (2005) : Age, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Pathwa et coll. (2012) : Age, province de résidence, exposition au diesel

Wood et coll. (1987) : Age

Zahm (1997) : Origine ethnique, âge, *calendar year*

Zahm et coll. (1990) : Age

<sup>b</sup> Le nombre total de LNH est de 60 mais le nombre de cas dans chacune des catégories d'exposition n'est pas précisé ; il y a 38 cas de LNH nodulaire et 22 cas de LNH extra nodulaire

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; CCSPH : Cross Canada Study of Pesticides and Health

Tableau 4.XII : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre le glyphosate et les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>COHORTE PROSPECTIVE AHS</b>				
Glyphosate	De Roos et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (incidence)	Exposition professionnelle (applicateurs de pesticides)		
		Jours d'exposition durant la vie :		
		1-20	29	RR 1,00 [référence]
		21-56	15	RR 0,7 [0,4-1,4]
		57-2 678	17	RR 0,9 [0,5-1,6] p-trend=0,73
	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
	0,1-79,5	24	RR 1,00 [référence]	
	79,6-337,1	15	RR 0,6 [0,3-1,1]	
	337,2-18 241	22	RR 0,8 [0,5-1,4] p-trend=0,99	
	Exposés par rapport à non exposés ( <i>ever used</i> )	92	RR 1,1 [0,7-1,9]	
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS POULÉES</b>				
Glyphosate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa et Minnesota, Nebraska, Kansas) 3 cas-témoins poolés : Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1990	Agriculteurs		
		Régression logistique	36	OR 2,1 [1,1-4,0]
		Régression hiérarchique (incidence jugée comme augmentée si OR ≥ 1,3 et limite inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 0,8)	36	OR 1,6 [0,9-2,8]
Glyphosate	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> Suède 2 cas-témoins poolés (1 LNH + 1 HCL)	Exposition professionnelle	8	OR 3,04 [1,08-8,52]
		Analyse univariée Analyse multivariée	8	OR 1,85 [0,55-6,20]
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Glyphosate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Minnesota)	Agriculteurs Manipulation de glyphosate ( <i>ever handled</i> )	26	OR 1,1 [0,7-1,9]
Glyphosate	McDuffie et coll., 2001 Canada (6 provinces) (cas incidents)	Exposition professionnelle a) Âge et province de résidence b) Ajustement supplémentaire à a) pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	51 51	OR 1,26 [0,87-1,80] OR 1,20 [0,83-1,74]
		Fréquence d'exposition (nombre de jours/an) :		
		> 0 et ≤2	28	OR 1,00 [0,63-1,57]
		>2	23	OR <b>2,12 [1,20-3,73]</b>
Glyphosate	Hardell et Eriksson, 1999 (cité dans Mink et coll., 2012) Suède	Analyse univariée Analyse multivariée	4 4	OR 2,3 [0,4-13] OR 5,8 [0,6-54]
Glyphosate	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle (?) Glyphosate seul Glyphosate + malathion	19 31	OR 0,92 [0,54-1,55] OR <b>2,10 [1,31-3,37]</b>
Glyphosate	Nordstrom et coll., 1998 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle	4	OR 3,1 [0,8-12]
Glyphosate	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> 6 pays européens (EPILYMPH)	Exposition professionnelle Lymphomes à cellules B (1 DLBCL, 1 LLC, 1 myélome multiple, 1 lymphome à cellules B non spécifié)	4	OR 3,1 [0,6-17,1]
Glyphosate	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup> France (6 centres)	Exposition professionnelle : LNH Types de LNH : Larges cellules diffuses (DLCL) Lymphomes folliculaires (LF)	12 5 3	OR 1,0 [0,5-2,2] OR 1,0 [0,3-2,7] OR 1,4 [0,4-5,2]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Glyphosate	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle		
		Ensemble	29	OR 2,02 [1,10-3,71]
		≤10 jours	12	OR 1,69 [0,70-4,07]
	>10 jours	17	OR 2,36 [1,04-5,37]	
	Analyse univariée	29	OR 2,02 [1,10-3,71]	
	Analyse multivariée	29	OR 1,51 [0,77-2,94]	
	Types de LNH :			
	Tous les lymphomes à cellules B	NR	OR 1,87 [0,998-3,51]	
	SLL/LLC (lymphomes lymphocytiques/B-LLC)	NR	OR 3,35 [1,42-7,89]	
	LF (folliculaires, grades I-II)	NR	OR 1,89 [0,62-5,79]	
DLBCL (lymphomes diffus à larges cellules B)	NR	OR 1,22 [0,44-3,35]		
Autres lymphomes spécifiques à cellules B	NR	OR 1,63 [0,53-4,96]		
Lymphomes non-spécifiés à cellules B	NR	OR 1,47 [0,33-6,61]		
Lymphomes à cellules T	NR	OR 2,29 [0,51-10,4]		
LNH non spécifié	NR	OR 5,63 [1,44-22,0]		

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

Eriksson et coll. (2008) : Âge, sexe, année de diagnostic ou d'engagement

Hardell et coll. (2002) : Étude, localisation, statut vital

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province, « proxy respondent »

Nordstrom et coll. (1998) : Âge, comté

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; HCL : leucémies à tricholeucocytes ; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma ; LF : lymphome folliculaire ; SLL : small lymphocytic lymphoma ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.XIII : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre les pyréthrinés et les lymphomes non hodgkiniens (LNH)**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>COHORTE PROSPECTIVE AHS</b>				
Perméthrine	Rusiecki et coll., 2009 <sup>a</sup> États-Unis (incidence)	Exposition professionnelle (applicateurs de pesticides) Jours d'exposition durant la vie : 0 ≤8,75 8,74-50,75 >50,75	94 8 5 5	1,00 [référence] 0,84 [0,41-1,74] 0,64 [0,26-1,68] 0,69 [0,28-1,71] p-trend=0,22
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : 0 <59,5 59,5-220,5 ≥220,5	94 7 7 4	1,00 [référence] 0,81 [0,38-1,76] 0,94 [0,43-2,02] 0,48 [0,18-1,31] p-trend=0,18
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Pyréthrinés	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> Suède 2 cas-témoins poolés (1 LNH + 1 HCL)	Exposition professionnelle	13	1,16 [0,57-2,25] OR
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Perméthrine	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle	9	1,23 [0,48-3,14] OR

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
Pyréthrine	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle				
		Ensemble <25 jours >25 jours	15 8 6	1,74 [0,78-3,91] 1,86 [0,60-5,75] 1,36 [0,41-4,51]		
Pyréthrine	Orsi et coll., 2009 France (6 centres)	Types de LNH : Tous les lymphomes à cellules B SLL/CLL (lymphomes lymphocytiques/B-LLC) LF (folliculaires, grades I-III) DLBCL (lymphomes diffus à larges cellules B) Autres lymphomes spécifiés à cellules B Lymphomes non-spécifiés à cellules B Lymphomes à cellules T LNH non spécifié	NR NR NR NR NR NR NR NR NR NR	1,68 [0,73-3,86] 2,40 [0,73-7,89] 2,60 [0,79-8,51] 1,25 [0,34-4,61] 1,49 [0,32-6,94] / 2,20 [0,27-17,8] 3,14 [0,37-26,3]		
		Exposition professionnelle : LNH	10	1,3 [0,5-2,9]		
		Types de LNH :				
		Larges cellules diffuses (DLCL)	3	0,8 [0,2-3,0]		
		Lymphomes folliculaires (LF)	4	3,0 [0,9-10,4]		
		Exposition agricole : LNH+LLC	7	0,8 [0,3-2,2]		
		Pyréthrimoïdes	Mligi et coll., 2003 Italie (9 zones agricoles)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)negatif LNH vs. témoins	8 3	4,9 [1,5-16,6] NR

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer  
Eriksson et coll. (2008) : Âge, sexe, année de diagnostic ou d'engagement  
Hardell et coll. (2002) : Etude, localisation, statut vital  
Mligi et coll. (2003) : Âge, zone  
Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique  
Rusiecki et coll. (2009) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; HCL : leucémies à tricholeucocytes ; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma ; LF : lymphome folliculaire ; SLL : small lymphocytic lymphoma ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

# 5

## Leucémies

Les leucémies constituent un groupe hétérogène de proliférations néoplasiques de cellules médullaires, précurseurs des leucocytes, bloquées à différents stades de différenciation ; il en résulte un envahissement progressif de la moelle, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire. On peut distinguer les leucémies selon leur évolution (aiguë ou chronique) et l'origine des cellules néoplasiques (lymphoïde ou myéloïde).

### Classification, diagnostic et étiologie

#### Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations monoclonales de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur maturation. Le diagnostic repose sur les signes cliniques et biologiques d'insuffisance médullaire à partir de la numération/formule sanguine et le myélogramme : anémie, neutropénie, ou thrombopénie. Les LA sont classées en fonction de leur lignée d'origine (lymphoïde : LLA ou myéloïde : LMA) et du niveau de blocage de la maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (immunophénotypage), l'immunocytochimie et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétiques ou biologie moléculaire).

#### *Leucémie lymphoïde aiguë*

Les leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) représentent 30 % des LA. Ce sont surtout des pathologies de l'enfant. Environ 75 % des cas surviennent chez les moins de 18 ans avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans. Le deuxième pic de fréquence se situe chez l'adulte, autour de 70 ans. Elles proviennent de la transformation néoplasique d'une cellule lymphoïde primitive soit au niveau d'un progéniteur très primitif commun aux lignées T et B (LLA nulles, exceptionnelles), ou à un niveau plus avancé dans la différenciation lymphoïde LLA T ou LLA B. Les LLA B représentent 80 % des LLA de l'enfant ; chez l'adulte, la fréquence des LLA T se situe aux alentours de 15 % (Valensi, 2002).

Il existe plusieurs classifications. La classification FAB (Franco-Américano-Britannique) est fondée sur les critères morphologiques et cytochimiques (peroxydases et estérases). Le diagnostic de LLA est porté sur la simple morphologie lymphoïde des blastes et la négativité de la myéloperoxydase, enzyme spécifique des cellules myéloïdes. Cette classification FAB a été revue par l'OMS en 2000 (Jaffe et coll., 2001), abandonnant la distinction morphologique pour une classification immunologique et cytogénétique en lien avec la présence récurrente d'anomalies génétiques, et permettant une distinction plus fine des sous-groupes de LLA. La mise en évidence par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires supporte la classification EGIL (*European Group for the Immunological characterization of Leukemias*), qui reconnaît différents sous-groupes au sein des LLA B et différents sous-groupes au sein des LLA T (Bene et coll., 1995).

Les facteurs favorisant le développement des LLA sont mal connus<sup>28,29</sup>. Néanmoins, l'existence de facteurs génétiques a été incriminée, ceci étant supporté par l'association entre anomalies chromosomiques constitutionnelles (Trisomie 21) et LLA de l'enfant (Rabin et Whitlock, 2009) et par l'existence de cas familiaux. D'autres anomalies génétiques sont susceptibles de s'accompagner de LLA (ataxie-télangiectasie, syndrome de Li-Fraumeni, anémie de Fanconi...) (Soussi et coll., 1993). De nombreuses anomalies du matériel génétique ont été récemment caractérisées avec des implications pronostiques et thérapeutiques (Iacobucci et coll., 2012). Des facteurs immunologiques sont également suspectés dans le cas du syndrome de Wiskott-Aldrich. Le rôle du virus d'Epstein Barr a été démontré dans les leucémies de type Burkitt (Okano, 2000), de même que celui des virus HTLV1 et HTLV2 chez les adultes porteurs de leucémie à cellules T (Gallo, 2011). Parmi les causes possibles, on note certains facteurs toxiques chimiques (benzène, solvant organique...) et physiques (radiations), l'obésité, de même que des traitements anticancéreux reçus antérieurement.

### **Leucémie myéloïde aiguë**

La leucémie aiguë myéloïde (LMA) est plus fréquente que la LLA (70 % des cas de LA sont myéloïdes), elle affecte surtout les adultes (75 à 80 % des LA chez l'adulte et 15 à 20 % chez l'enfant).

Les différents types de LMA reposaient initialement sur des critères morphologiques (FAB). La classification de l'OMS (Jaffe et coll., 2001) définit 5 classes de leucémies prenant en compte différents facteurs qui participent au pronostic de la maladie ; elle intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications.

---

28. [http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_162/site/html/cours.pdf](http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/cours.pdf)

29. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/hemato/hemacell/162/leconimprim.pdf>

La classification de l'OMS (Vardiman et coll., 2002) a été modifiée en 2008, pour inclure de nouvelles entités d'intérêt clinique et diagnostique, dont la LMA avec mutation de la nucléosphomine (*NPM1*) qui représente 30 % des LMA (Vardiman et coll., 2009 ; Falini et coll., 2010).

Les facteurs étiologiques des LMA sont multiples (Deschler et Lübbert, 2006). Le risque de développer une LMA s'accroît avec l'âge (âge moyen au moment du diagnostic à 65 ans) ; elle est plus fréquente chez les hommes. La trisomie 21 s'accompagne d'une fréquence de leucémie aiguë myéloblastique 20 fois supérieure à la normale. La leucémie doit faire l'objet d'une déclaration en tant que maladie professionnelle lorsque les expositions suivantes sont retrouvées : radiations ionisantes (rayons X ou gamma), benzène et ses dérivés (tableaux 4 du régime général et 19 du régime agricole) (Maynadie, 2011 ; Questel, 2011). On observe une fréquence de 3 à 6 % de LMA secondaires, après un cancer traité par chimiothérapie, principalement les agents alkylants et les nitroso-urées. Le délai médian entre le début de la chimiothérapie et l'apparition de la LMA secondaire est de 5 ans. Les états « pré-leucémiques » ou myélodysplasie sont marqués par des anomalies morphologiques des lignées érythroblastiques, granuleuses, et/ou mégacaryocytaire avec ou sans excès de blastes. Elles se traduisent le plus souvent par des cytopénies périphériques. Le risque de transformation en LMA est d'autant plus grand que l'excès de blastes initial est important<sup>30</sup>.

## Leucémies chroniques

Les leucémies chroniques sont des proliférations monoclonales de cellules hématopoïétiques parvenues à maturation.

### *Leucémie lymphoïde chronique*

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la cause la plus fréquente de leucémies en Occident (un nouveau cas par an pour trente mille habitants), avec un pic de fréquence vers 60 ans. C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par l'accumulation de petits lymphocytes B monoclonaux mûrs dans le sang, la moelle osseuse, la rate et les ganglions. Les LLC T sont beaucoup moins fréquentes que les LLC B (sauf en Asie). Quatre types sont individualisés : les leucémies à LGL (*large granular lymphocytes*), les leucémies prolymphocytaires T (T-PLL), l'ATLL (*adult T cell leukemia/lymphoma*) et le syndrome de Sézary.

La LLC est souvent de découverte fortuite, lors d'un bilan biologique systématique. Le diagnostic est évoqué devant des adénopathies multiples, une

30. <http://imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item163.doc>

splénomégalie, une hépatomégalie, un amaigrissement. Plus rarement, il peut y avoir des fractures osseuses spontanées, des saignements digestifs, des infections. Le diagnostic est établi par la numération/formule sanguine qui montre une hyperlymphocytose. L'existence d'une thrombopénie et/ou d'une anémie au moment du diagnostic est considérée comme facteur de mauvais pronostic. L'immunophénotypage des lymphocytes circulants affirme la monoclonalité des lymphocytes B qui exprime le plus souvent à leur surface une seule chaîne légère d'immunoglobuline.

En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs environnementaux, génétiques ou infectieux favorisant le déclenchement de la maladie.

### ***Leucémie myéloïde chronique***

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération monoclonale sur la lignée granuleuse au niveau médullaire et splénique. Elle représente 500 à 700 nouveaux cas par an en France ; c'est la première pathologie cancéreuse dans laquelle une anomalie génétique a été établie : dans plus de 90 % des cas, une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome Philadelphie) est observée aboutissant à la formation du gène de fusion Bcr-Abl. Son risque majeur est l'évolution en phase dite aiguë.

Le début de la maladie est souvent dénué de symptômes : dans 40 % des cas, la découverte de la maladie est fortuite, lors d'un examen sanguin de routine. Les indices sont une intense fatigue et une splénomégalie. Le diagnostic est confirmé par une analyse cytogénétique et/ou de génétique moléculaire des cellules circulantes et un myélogramme avec mise en évidence du chromosome Philadelphie. La maladie évolue en trois phases : une phase chronique avec peu de signes cliniques et symptômes gênants, durant laquelle les globules blancs sains et les plaquettes conservent leurs fonctions ; puis le nombre de globules blancs et de cellules immatures circulantes augmente, les symptômes apparaissent et la maladie devient plus difficile à contrôler. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 6 à 9 mois. Enfin survient la phase de transformation aiguë blastique durant laquelle plus d'un tiers des cellules circulantes et de la moelle sont immatures. À ce stade avancé, les cellules cancéreuses peuvent former des tumeurs au niveau des os ou des ganglions lymphatiques. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 3 à 6 mois.

Cette maladie touche surtout l'adulte entre 30 et 50 ans. Elle est favorisée par l'exposition au benzène et aux rayons ionisants (Inserm, 2008). Une exposition au formaldéhyde pourrait augmenter le risque de survenue d'une LMC (travailleurs de l'industrie chimique et embaumeurs), mais les preuves sont encore insuffisantes pour le Circ (Cogliano et coll., 2005). D'après certaines études, une radiothérapie antérieure pourraient aussi augmenter le risque de LMC comme dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

## Incidence et mortalité

Dans le monde, selon les données du Circ<sup>31</sup>, le taux d'incidence standardisé sur l'âge de l'ensemble des leucémies est d'environ 5/100 000 (5,8 chez l'homme et 4,3 chez la femme), et la mortalité globale de 3,6/100 000 (soit 4,3 et 3,1 respectivement chez l'homme et la femme). Les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays les plus développés par rapport aux pays les moins développés (7,3/100 000 *versus* 4,0/100 000). En effet, les taux d'incidence en Amérique du Nord (9,8/100 000) et en Europe (6,8/100 000) sont plus élevés que la moyenne. Les taux de mortalité de l'Amérique du Nord (4/100 000) et de l'Europe (3,8/100 000) sont similaires et peu différents du taux mondial.

### Leucémies aiguës

En France, avec 3 082 cas estimés en 2005, dont 54 % survenant chez l'homme, les leucémies aiguës se situent au 21<sup>e</sup> rang des cancers et représentent 1 % de l'ensemble des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population mondiale (pour 100 000 personnes-années) sont de 4,5 chez l'homme et de 3,5 chez la femme (Bélot et coll., 2008).

En 2005, les leucémies aiguës sont au 16<sup>e</sup> rang en ce qui concerne la mortalité par cancer soit 1,9 % de l'ensemble des décès par cancer, avec des taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) de 2,8 et 1,9 respectivement chez l'homme et la femme.

Des estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine pour 2011 ont été présentées récemment (tableau 5.1) (InVS et Inca, 2011). Elles ont été établies conjointement par le réseau Francim, le service de Biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (Inca) dans le cadre de leur partenariat.

**Tableau 5.1 : Projection de l'incidence des leucémies aiguës et de la mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et InCA, 2011)**

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
1 972	4,9	1 735	2,9	1 805	4,1	1 479	1,9

Taux standardisés sur l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes-années

31. <http://globocan.iarc.fr/>

Entre 1980 et 2005, l'incidence des leucémies aiguës a augmenté de façon modérée mais régulière avec un taux annuel moyen de +0,9 % chez l'homme et chez la femme, et cette augmentation devrait se poursuivre au même rythme selon les projections pour l'année 2011.

### Leucémies chroniques

Avec 3 224 nouveaux cas estimés en 2005, dont 58 % survenant chez l'homme, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) se situe au 20<sup>e</sup> rang des cancers. Les taux d'incidence standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 3,6 chez l'homme et 2,0 chez la femme. La LLC n'existe pas avant l'âge de 25 ans. L'incidence augmente régulièrement avec l'âge chez l'homme et chez la femme (Bélot et coll., 2008).

En 2005, les leucémies chroniques se situent au 22<sup>e</sup> rang des décès par cancer, et représentent 0,7 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 0,9 et de 0,4 respectivement, chez l'homme et chez la femme.

Les projections de l'incidence et de la mortalité pour 2011 sont données dans le tableau 5.II.

**Tableau 5.II : Projection de l'incidence des leucémies chroniques et de la mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et Inca, 2011)**

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
2 144	3,6	609	0,8	1 654	2,1	448	0,3

Taux standardisés sur l'âge pour la population mondiale pour 100 000 personnes-années

Entre 1980 et 2005, le taux annuel moyen d'incidence a augmenté très légèrement, de 0,6 % chez l'homme et de 1,2 % chez la femme. Ce taux fléchissait entre 2000 et 2007 mais les difficultés d'enregistrement de cette pathologie laissent penser que le taux d'incidence est probablement sous estimé. L'évolution prévue pour 2011 est une très légère augmentation.

### Exposition professionnelle aux pesticides et leucémies

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et leucémies sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. L'analyse de ces données sera articulée de la façon suivante : la synthèse des résultats des méta-analyses

réalisées sur le sujet fera l'objet de la première partie. Seront abordés ensuite les résultats de cohortes concernant l'association entre une exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble et le risque de leucémies. Dans une troisième partie, les résultats seront présentés par familles chimiques. Il s'agira essentiellement de données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*. Cette analyse ne portera pas sur les études cas-témoins.

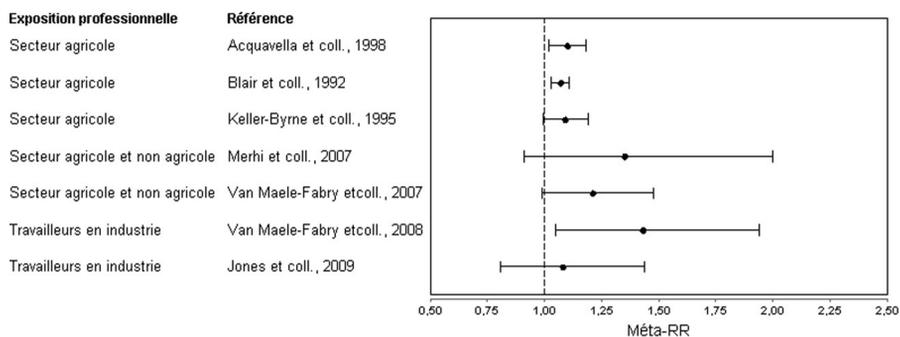
## Méta-analyses

Plusieurs auteurs ont synthétisé la littérature épidémiologique de façon systématique et ont réalisé des méta-analyses portant sur les risques de cancers résultant d'une exposition professionnelle aux pesticides. Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1995 ; Acquavella et coll., 1998 ; Mehri et coll., 2007 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008 ; Jones et coll., 2009) (tableau 5.III). Parmi ces études, trois portent spécifiquement sur les leucémies (Keller-Byrne et coll., 1995 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008) dont une considère uniquement les formes myéloïdes (Van Maele-Fabry et coll., 2007), une étude porte sur les cancers hématopoïétiques (Mehri et coll., 2007), et trois sur l'ensemble des cancers (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Ces méta-analyses ont inclus entre 5 et 30 enquêtes épidémiologiques publiées entre 1979 et 2005 (tableau 5.III). Selon les activités professionnelles considérées, trois méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1995 ; Acquavella et coll., 1998), deux concernent l'exposition de travailleurs en industrie de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2008) et produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) et deux se rapportent à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole (Mehri et coll., 2007 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007). Les résultats de ces méta-analyses (valeurs combinées des estimateurs de risque et intervalles de confiance à 95 %) sont repris dans la figure 5.1.

Toutes ces méta-analyses soulignent un excès de risque de survenue de leucémies allant de 7 % à 43 % chez les professionnels exposés aux pesticides, comparé à la population générale. Cette augmentation de risque atteint un niveau de significativité statistique dans trois méta-analyses sur les sept (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Van Maele-Fabry et coll., 2008), elle est à la limite de la significativité statistique pour deux (Keller-Byrne et coll., 1995 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007) et cette augmentation n'est pas significative dans les deux dernières méta-analyses (Mehri et coll., 2007 ; Jones et coll., 2009).

Rappelons que ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes : Acquavella et coll. (1998) ont réactualisé la méta-analyse de Blair et coll. (1992), et un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2008) avec un excès de risque de survenue de leucémies de 43 %. Concernant les familles chimiques de pesticides, des données sont disponibles pour les phénoxy herbicides dans deux méta-analyses (Van Maele-Fabry et coll., 2008 ; Jones et coll., 2009). Elles ont toutes deux rapporté une augmentation non significative du risque de leucémie chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides pris dans leur ensemble.



**Figure 5.1 : Résultats des méta-analyses sur l’association entre l’exposition professionnelle aux pesticides et les leucémies (méta-RR et intervalle de confiance)**

La plupart des auteurs des sept méta-analyses ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Plusieurs regroupements d’études ont été réalisés afin d’en identifier la (les) cause(s). Les regroupements d’études selon le type d’enquête épidémiologique n’ont pas permis de mettre en évidence une augmentation de risque liée plus spécifiquement à un type d’enquête par rapport aux autres. En effet, des résultats discordants ont été rapportés : sur les quatre méta-analyses ayant combiné des études de cohortes, deux ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008) alors que les deux autres non (Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Il en va de même pour les études cas-témoins : une méta-analyse a montré une augmentation significative du risque (Keller-Byrne et coll., 1995) tandis que deux auteurs n’ont pas mis en évidence une telle augmentation (Acquavella et coll., 1998 ; Mehri et coll., 2007). Enfin, dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. (2007), des résultats divergent selon le type de leucémie myéloïde concerné : pas d’augmentation de risque dans le cas de leucémie myéloïde aiguë ; augmentation à la limite de la significativité statistique pour la leucémie myéloïde chronique ; et quand le type de leucémie myéloïde (aiguë ou chronique) n’est pas précisé, une augmentation significative est rapportée.

En résumé, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de leucémies ont globalement rapporté une augmentation du risque mais un degré de significativité statistique n'a été atteint que pour trois méta-analyses sur les sept. Pour deux méta-analyses, les résultats étaient à la limite de la significativité statistique et pour les deux dernières, il n'y avait pas de significativité statistique. Aucune grande cohérence n'a pu être observée entre les résultats de ces différentes méta-analyses que ce soit selon le groupe d'exposition considéré (agriculteur, industriel), selon le type d'étude épidémiologique (cas-témoins, cohortes) ou selon le type de leucémie étudiée. Par ailleurs, la forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

### Études de cohortes : pesticides tous types confondus

Dans cette section, seuls seront repris les résultats des enquêtes de cohorte ayant étudié la relation entre l'exposition aux pesticides tous types confondus et les leucémies. Les cohortes focalisant sur un (des) type(s) ou famille(s) spécifique(s) de pesticide seront analysées dans les sections suivantes.

#### *Agricultural Health Study (AHS)*

Au sein de l'importante cohorte prospective nord-américaine AHS, l'incidence des leucémies observée chez les applicateurs exploitants agricoles, applicateurs professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas augmentée et n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale (tableau 5.IV). Les valeurs observées lors de la dernière réévaluation (Koutros et coll., 2010) incluant les données jusqu'au 31 décembre 2006 sont tout à fait comparables à celles rapportées par Alavanja et coll. (2005) incluant les données observées jusqu'en décembre 2002 et elles ne montrent aucune augmentation de risque.

Sachant qu'un taux plus faible d'incidence était observé dans l'AHS pour l'ensemble des cancers, Koutros et coll. (2010) ont voulu tenir compte de ce facteur en calculant des ratios d'incidence standardisés (SIR) relatifs (rSIR) en divisant la valeur observée pour un cancer donné par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celui considéré. Selon cette approche, les valeurs de rSIR observées sont légèrement supérieures à celles des SIR mais sans atteindre un degré de significativité statistique. Les valeurs les plus élevées ont été observées pour les leucémies myéloïdes aiguës tant chez les applicateurs exploitants agricoles que chez leurs conjoints (tableau 5.IV). Les résultats suggèrent également que le risque serait limité aux lymphomes impliquant des cellules B, une augmentation du risque étant observée aussi bien chez les applicateurs exploitants agricoles que chez leurs conjoints.

Les taux de mortalité (SMR) dus aux leucémies, observés au sein de l'AHS jusqu'en 2007, diffèrent entre les applicateurs exploitants agricoles de pesticides et leurs conjoints : une diminution du risque a été observée chez les applicateurs exploitants agricoles alors qu'on assiste à une légère augmentation chez les conjoints mais dans les deux cas ces variations ne sont pas statistiquement significatives. En revanche, les valeurs de mortalité par leucémies rapportées à la mortalité toutes causes sauf par leucémies ont montré une augmentation statistiquement significative de risque aussi bien chez les applicateurs exploitants agricoles que chez les conjoints (Waggoner et coll., 2011).

### *Cohortes autres que l'AHS*

Les enquêtes épidémiologiques autres que l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et les leucémies sont reprises dans le tableau 5.V. Cette liste n'est pas exhaustive et afin d'éviter autant que possible toute redondance entre les études, pour chaque localisation géographique et pour un même groupe d'exposition, n'ont été retenues que les études les plus récentes ou les plus complètes. Vingt huit études ont ainsi été sélectionnées : 16 études européennes, huit études issues d'Amérique du Nord et quatre d'autres parties du monde (Australie, Amérique Centrale).

La plus importante étude européenne est celle de Pukkala et coll. (2009) qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de cinq pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de leucémies chez les agriculteurs (hommes ou femmes) ni chez les jardiniers. Une légère augmentation non significative d'incidence a été rapportée pour les femmes pratiquant le métier de jardinier.

Deux études Irlandaises ont rapporté des données contradictoires sur l'incidence et la mortalité chez des agriculteurs et autres travailleurs agricoles (Dean, 1994 ; Kelleher et coll., 1998) : alors qu'un risque significativement augmenté d'incidence de leucémies lymphoïdes (chroniques et aiguës) et de leucémies myéloïdes aiguës chez les agriculteurs masculins a été rapporté par Kelleher et coll. (1998), une diminution de la mortalité, jusqu'à atteindre un degré de significativité statistique, a été observée chez les agriculteurs par Dean (1994) et plus spécifiquement pour la forme myéloïde de leucémies. En Grande-Bretagne, d'une manière générale, des risques accrus de mortalité et d'incidence ont été rapportés chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole, mais sans atteindre de significativité statistique (Frost et coll., 2011). Ces valeurs sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

En France, un risque significativement augmenté de décès par suite de leucémies a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles (Viel et Richardson, 1993) et une augmentation non significative a été observée chez des travailleurs dans la lutte contre les nuisibles urbains (Ambroise et coll., 2005).

La grande majorité des études européennes, soit neuf études, ont été réalisées en Italie. Aucune augmentation de risque de leucémies chez les travailleurs agricoles ou utilisateurs de pesticides possédant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques n'est apparue dans les trois études d'Italie du Nord (Torchio et coll., 1994 ; Bucci et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005) à l'exception d'une légère augmentation non significative observée chez les femmes et plus spécifiquement pour les leucémies myéloïdes (Nanni et coll., 2005). Une réduction significative du risque a même été rapportée par Bucchi et coll. (2004) pour les leucémies lymphoïdes. Des observations plus contradictoires émanent des cinq études d'Italie Centrale : une réduction non significative de risque de mortalité par suite de leucémies chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence dans la Province de Rome a été mentionnée (Figa-Talamanca et coll., 1993a) alors qu'une augmentation non significative de risque a été rapportée pour les travailleurs agricoles d'Aprilia (Faustini et coll., 1993) et qu'une mortalité significativement accrue a été observée chez les utilisateurs de pesticides (hommes et femmes combinés) de la Province de Viterbo possédant une licence (Sperati et coll., 1999). Comme dans l'étude de Nanni et coll. (2005), les valeurs les plus élevées apparaissent pour les femmes et pour les leucémies myéloïdes (Sperati et coll., 1999). Des risques augmentés mais non significatifs ont été rapportés pour les applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome (Figa-Talamanca et coll., 1993b), chez des travailleurs engagés dans des opérations anti-malaria en Sardaigne (Cocco et coll., 2005) et chez les propriétaires de serres horticoles de Santa Marinella et leurs conjoints alors qu'un risque fortement augmenté et de façon significative apparaît chez leurs descendants adultes directs (fils et/ou filles) (Settimi et coll., 1998).

Des résultats controversés apparaissent également entre les études nord-américaines (États-Unis/Canada) : un risque de mortalité par leucémie (et plus particulièrement pour la forme myéloïde) significativement diminué a été observé chez les agriculteurs par Semenciw et coll. (1994) alors que Linos et coll. (1978) montrent une incidence significativement augmentée. Il faut signaler que cette étude est limitée par l'absence d'ajustement par rapport à l'âge du nombre de cas attendus. Dans la cohorte de propriétaires et ouvriers agricoles suivie par Stark et coll. (1987, 1990), une diminution non significative tant de l'incidence que de la mortalité a été observée. Un risque accru de façon non significative de mortalité a été observé au sein de cohortes d'applicateurs de pesticides aériens (Cantor et Silberman, 1999) et autres (Blair et coll., 1983).

Des tendances inverses ont été rapportées pour les deux études australiennes (augmentation non significative dans l'étude de Beard et coll., 2003 et diminution non significative dans l'étude de McFarlane et coll., 2010) de même que pour les deux études du Costa Rica (augmentation non significative de l'incidence dans l'étude de Wesseling et coll., 1996 et diminution non significative de la mortalité dans l'étude de Hofmann et coll., 2006).

En résumé, il est très difficile de conclure à partir des études de cohortes disponibles (AHS et autres) quant à l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et la survenue de leucémies. Les raisons principales en sont le peu de cohérence entre les résultats de ces études et leur manque de puissance. Les tendances qui semblent néanmoins ressortir sont une augmentation de risque surtout observée dans les études de mortalité qui sont nettement plus nombreuses que les études d'incidence. Il n'est pas exclu que le risque puisse davantage concerner les leucémies de type myéloïde mais les différences avec le type lymphoïde semblent peu marquées. Dans la majorité des études faisant la distinction entre les valeurs de risque selon le sexe, un risque plus élevé a été rapporté chez les femmes exposées.

## **Exposition aux familles ou substances actives de pesticides**

### **Organochlorés**

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés (aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, taxophène...) et les leucémies (tableau 5.VI).

### ***Travailleurs en industrie***

Plusieurs cohortes de travailleurs dans des industries ont été suivies : cinq aux États-Unis (production de chlordane, heptachlore, endrine, aldrine, dieldrine, DDT), une aux Pays-Bas (production d'aldrine, dieldrine, endrine) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés). Une augmentation non significative du risque de leucémies a été rapportée dans l'étude de Wong et coll. (1984) après exposition au DDT dans une industrie du Michigan. La dernière mise à jour du suivi de la cohorte de travailleurs dans une industrie de production et de formulation d'aldrine et dieldrine aux Pays-Bas a elle aussi montré une augmentation non significative du risque de leucémies. Les risques les plus élevés n'ont pas été observés pour les expositions les plus fortes (« *intake* » de 750 mg) mais pour des expositions modérées (« *intake* » de 540 mg) fondées sur des dosages sanguins. De même, ce ne sont pas les travailleurs occupant les postes estimés les plus exposés à l'aldrine et la dieldrine (opérateurs) qui ont montré l'augmentation de risque la plus importante (Van Amelsvoort et coll., 2009). Un cas de leucémie a également été rapporté par Rapiti et coll. (1997) chez un travailleur exposé à plusieurs organochlorés et organophosphorés dans une industrie chimique dans l'aire de travail sur les insecticides (« *insecticides work area* ») en Italie.

### **Agriculteurs : cohorte AHS**

La relation entre l'incidence de cancers et l'utilisation de pesticides organochlorés dans la cohorte prospective AHS a été étudiée par Purdue et ses collaborateurs en 2007. Ces auteurs ont rapporté que la simple utilisation d'organochlorés (« *ever exposed* ») était associée à une augmentation du risque de leucémies à la limite de la significativité statistique. Ce risque n'augmente pas avec une augmentation de l'exposition. Quand les individus faiblement exposés sont pris comme référence, l'association disparaît. L'approche par substance active a montré des associations statistiquement significatives avec un doublement du risque de leucémies pour le lindane et l'heptachlore. Des risques relatifs supérieurs à 1,5 ont également été observés pour le chlordane, la dieldrine et le toxaphène, sans atteindre un niveau de significativité statistique. Au sein de cette même étude, en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie, pondérée par l'intensité de l'exposition, l'utilisation d'organochlorés, en général, a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de leucémies. Quand ce même type d'analyse est réalisé pour une exposition au chlordane/heptachlore, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des leucémies est observée chez les agriculteurs pour la catégorie d'exposition la plus élevée (tercile le plus élevé) (RR=2,60 ; IC 95 % [1,20-6,00]) suite à une exposition en nombre de jours durant la vie mais l'augmentation n'est plus significative après pondération par l'intensité de l'exposition.

### **Agriculteurs : autres cohortes**

Une étude australienne a suivi des agriculteurs exposés dans le cadre d'un programme d'application d'insecticides pour la lutte contre les tiques du bétail (Beard et coll., 2003). Les insecticides utilisés ont changé au cours du temps et la cohorte a été subdivisée en différentes périodes selon l'insecticide le plus largement utilisé. Une augmentation non significative du risque de leucémies de type myéloïde a été observée chez les agriculteurs ayant principalement travaillé durant la période d'utilisation du DDT alors qu'une diminution de risque a été rapportée pour les leucémies lymphoïdes.

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) a montré une augmentation significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition au toxaphène, le risque étant plus marqué pour la forme myéloïde par rapport à la forme lymphoïde (Mills et coll., 2005). Cette étude a également rapporté des valeurs nettement supérieures observées pour les femmes, sans toutefois atteindre un niveau de significativité statistique.

### **Autres groupes d'exposition**

En Floride, le suivi d'applicateurs de pesticides possédant une licence a rapporté une augmentation non significative de risque de mortalité par leucémie

chez ces individus quel que soit le sexe alors que l'incidence de leucémies n'est augmentée que chez les femmes (Fleming et coll., 1999a et b).

Les travailleurs exposés au DDT dans le cadre d'une opération anti-malaria en Sardaigne n'ont pas montré de risque significativement accru de décès dus à des leucémies (Cocco et coll., 2005). Deux études de cohortes se sont focalisées sur des travailleurs de Rome exposés à des organochlorés parmi d'autres pesticides : l'une, portant sur des applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville, a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Figa-Talamnaca et coll., 1993b) alors que l'autre, portant sur des travailleurs de la province ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une diminution non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993a).

En Islande, des augmentations non significatives de risque de leucémie ont été observées dans les deux sexes suite à l'utilisation de lindane pour le trempage des moutons, des valeurs plus élevées ayant été observées chez les femmes (Rafnsson, 2006).

Une augmentation non significative du risque de leucémies chez des jardiniers danois a été observée par Hansen et coll. (2007) pour la cohorte prise dans son ensemble mais une analyse tenant compte des années de naissance a mis en évidence de grandes différences de risque. Dans la sous-cohorte de jardiniers nés avant 1915 et le plus probablement exposés de manière substantielle aux pesticides utilisés fréquemment et de façon intense durant l'après-seconde guerre mondiale (incluant des organochlorés), une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été observée (SIR=2,33 ; IC 95 % [1,32-4,10]). Il y a une augmentation pour la cohorte intermédiaire mais une diminution pour les nés après 1935. Ces résultats semblent refléter l'effet bénéfique des recommandations de sécurité, des améliorations du matériel technique et des mesures législatives de contrôle pour réduire l'exposition aux pesticides. Enfin, en Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Zhong et Rafnsson, 1996). Un risque plus élevé n'a pas été observé au sein du groupe considéré comme ayant eu l'exposition la plus forte, mais une nette augmentation de risque est observée chez les femmes exposées par rapport au risque observé chez les hommes. Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

En résumé, les résultats de la plupart des études disponibles suggèrent l'existence d'un lien entre l'exposition aux organochlorés et le risque de leucémies.

Toutefois, peu d'entre elles ont montré un effet significatif. Les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas et il y a peu d'informations sur un agent spécifique. Les substances actives les plus fréquemment citées comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies sont le DDT, le lindane, l'heptachlore/chlordane, la dieldrine et le toxaphène sans que des effets significatifs n'aient été observés avec le DDT et la dieldrine. Rappelons que le chlordane et l'heptachlore de même que le DDT, le toxaphène et le lindane ont été classés comme agents cancérigènes possibles pour l'Homme (IARC, groupe 2B). L'aldrine, la dieldrine ont été considérés comme n'étant pas classifiables pour leur carcinogénicité (IARC, groupe 3)<sup>32</sup>.

## Organophosphorés

### *Travailleurs en industrie*

À notre connaissance, aucune cohorte de travailleurs en industrie de production ou de formulation d'organophosphorés n'a fait l'objet d'un suivi publié dans la littérature scientifique rapportant des données sur les leucémies. La seule information disponible est le cas de leucémie rapporté par Rapiti et coll. (1997) chez un travailleur exposé à plusieurs organochlorés et organophosphorés dans une industrie chimique dans la zone de travail sur les insecticides (« *insecticides work area* ») en Italie.

### *Agriculteurs : cohorte AHS*

Plusieurs organophosphorés ont fait l'objet d'investigations au sein de la cohorte AHS : il s'agit du chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, et terbufos (tableau 5.VII). Une augmentation statistiquement significative du risque de leucémie a été observée suite à une exposition au diazinon durant la vie (Beane Freeman et coll., 2005). Bien que la significativité statistique disparaisse si la mesure tient compte de l'intensité, les auteurs considèrent ces résultats comme supportant l'existence d'une association en raison de l'augmentation constatée par le test de tendance.

Une augmentation significative du risque de leucémies est observée pour les individus les plus exposés au chlorpyrifos et au fonofos, en tenant compte de l'intensité (Lee et coll., 2004a ; Mahajan et coll., 2006b). Ce n'est pas le cas quand l'exposition est exprimée en jours au cours de la vie, ce qui est difficilement explicable, et il n'y a pas de relation exposition-réponse. Pour le fonofos, une approche tenant compte du type de leucémie a été appliquée (LLC : n=8 ; LMC : n=2 ; LMA : n=5 ; autres leucémies : n=3 ; LLA : n=0) : des estimateurs de risque élevés (non significatifs ; larges intervalles de confiance) ont

32. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

été observés pour tous les types de leucémies. Dans la catégorie d'exposition la plus élevée, les estimateurs se situaient entre 1,75 (LMA) et 3,65 (LMC) (Mahajan et coll., 2006b).

Les agriculteurs exposés au terbufos montrent un risque significativement augmenté de leucémies pour le tercile intermédiaire, quel que soit le groupe de comparaison (non-exposés ou faiblement exposés) mais le risque diminue et le degré de significativité statistique disparaît pour le tercile d'exposition le plus élevé (Bonner et coll., 2010). Un risque de leucémie augmenté de façon non significative est rapporté suite à l'exposition au malathion (Bonner et coll., 2007). Ce risque n'augmente pas avec l'exposition et est plus faible quand la mesure d'exposition tient compte de l'intensité.

Aucune donnée n'a été rapportée pour les leucémies résultant d'une exposition au coumaphos (Christensen et coll., 2010), au dichlorvos (Koutros et coll., 2008) ou au phorate (Mahajan et coll., 2006a) dans l'AHS, principalement en raison du faible nombre de cas de cancers lymphohématopoïétiques observés.

### ***Agriculteurs : autres cohortes***

En Floride, la mortalité observée dans une cohorte d'applicateurs possédant une licence est augmentée mais pas de manière significative, avec un risque supérieur pour les leucémies de type LMA (Blair et coll., 1983). Les hydrocarbures chlorés et les organophosphorés sont utilisés par la plupart de ces travailleurs (traitements contre les termites, les nuisibles des maisons, des champs, contre les rongeurs, fumigation).

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs (hommes et femmes) de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition au diazinon et au malathion. Pour le diazinon, le risque était plus marqué pour la forme myéloïde par rapport à la forme lymphoïde. Une fois encore, des valeurs de risque de leucémies nettement supérieures ont été observées pour les femmes par rapport aux hommes, jusqu'à atteindre un niveau de significativité statistique pour le malathion.

### ***Autres groupes d'exposition***

Deux études de cohortes se sont focalisées sur des travailleurs romains exposés à des organophosphorés parmi d'autres pesticides : l'une portant sur des applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Figa-Talamanca et coll., 1993b) alors que l'autre, portant sur des travailleurs de la province ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une diminution non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993a).

En Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Zhong et Rafnsson, 1996). Ce risque n'est pas plus élevé pour le groupe considéré comme ayant eu l'exposition la plus forte, mais une nette augmentation de risque est observée chez les femmes exposées par rapport au risque observé chez les hommes. Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

En résumé, les résultats de la plupart des études disponibles suggèrent un lien entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de leucémies. Toutefois, peu d'entre elles apportent des informations sur un agent spécifique et les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas. Les agents identifiés dans la cohorte AHS comme potentiellement impliqués sont le chlorpyrifos, le fonofos, le diazinon et, dans une moindre mesure le malathion et le terbufos. Les résultats de l'étude cas-témoins nichée semblent conforter le rôle du diazinon et du malathion. La grande majorité des autres études de cohortes d'individus professionnellement exposés à des pesticides incluant des organophosphorés ont montré une augmentation non significative du risque de leucémies. Signalons qu'à plusieurs reprises des risques augmentés ont été rapportés pour l'exposition des femmes par rapport aux risques observés chez les hommes.

### **Triazines/triazinones**

Une revue récente des études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers a été réalisée par Sathiakumar et coll. (2011). Les leucémies n'ont été que peu investiguées et les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas de preuve de l'existence d'une relation causale entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les leucémies. Les résultats des différentes études de cohortes et d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte sur le lien entre exposition aux triazines et leucémies sont synthétisés dans le tableau 5.VIII selon le groupe d'exposition.

### ***Travailleurs en industrie***

Les travailleurs de deux industries situées aux États-Unis (Alabama et Louisiane) ont été suivis et les observations ont été publiées dans cinq études de cohorte (Sathiakumar et coll., 1992 et 1996 ; Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2002 et 2003). Seule l'étude de Sathiakumar et Delzell (1997), présentant les dernières réactualisations des données de mortalité observées dans les deux industries, ont rapporté des valeurs pour les leucémies. Pour les travailleurs classés comme ayant un contact défini ou

probable avec des triazines de façon régulière ou intermittente, le nombre de morts suite à des leucémies était supérieur au nombre attendu (4/1,9) et parmi eux, trois sont décédés de LMC et un de LMA. Parmi ces quatre décès, un seulement était un travailleur de longue durée (>20 ans), les trois autres n'ont été exposés aux triazines que sur de courtes périodes (78 jours, 31 jours et 4 jours). Pour les travailleurs classés comme ayant un contact possible avec des triazines, le nombre de morts suite à des leucémies était lui aussi supérieur au nombre attendu (4/2,4) et parmi eux, deux morts résultaient de LLC, un de LMA et un de LMC. Pour aucun des deux groupes d'exposition, l'augmentation de mortalité n'est statistiquement significative et aucune augmentation en relation avec le temps écoulé depuis l'engagement du travailleur ou avec la durée d'exposition potentielle n'a pu être mise en évidence.

### **Agriculteurs**

À notre connaissance, seules les études de cohortes réalisées dans le cadre de l'AHS rapportent des données sur des leucémies résultant d'une exposition spécifique aux triazines ou triazinones (métribuzine et atrazine). La métribuzine a entraîné une augmentation non significative de risque dans le tercile d'exposition le plus élevé avec une tendance à une relation dose-effet significative sans toutefois montrer de consistance entre les résultats selon les mesures d'expositions et les groupes de référence utilisés (Delancey et coll., 2009). Un risque réduit de leucémie a été observé suite à l'exposition des agriculteurs à l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004 ; Beane Freeman et coll., 2011).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) s'est focalisée sur les cancers lymphohématopoïétiques résultant d'une exposition à toute une série de pesticides (Mills et coll., 2005). Cette étude a montré une diminution non significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition à la simazine, avec des valeurs légèrement supérieures observées pour les femmes. Après analyse par type de leucémies, un risque augmenté (de façon non significative) de voir se développer une forme lymphoïde de leucémies a été observé.

En résumé, les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas d'évidence de l'existence d'une relation entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les leucémies.

## **Chloroacétanilides**

### **Travailleurs en industrie**

Dans l'Iowa, la dernière réactualisation des données de mortalité et d'incidence de travailleurs exposés à l'alachlore dans une industrie de production

a montré une augmentation de risque de leucémies tant en termes de mortalité que d'incidence et quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les plus fortes) sans toutefois que ces augmentations ne soient statistiquement significatives (Acquavella et coll., 2004) (tableau 5.IX). En revanche, un risque significativement accru d'incidence de LMC a été rapporté. Mais une interprétation causale de cette augmentation est peu probable étant donné qu'aucun des deux cas observés ne concernait un travailleur exposé durant au moins 5 ans et pour lequel 15 années au moins se sont écoulées depuis la première exposition. Par ailleurs, pour un des deux cas, la LMC a été diagnostiquée 3 ans seulement après la première exposition, ce qui laisse davantage penser à une exposition à un facteur étiologique précédant l'exposition à l'alachlore. Signalons également que, outre l'exposition professionnelle à l'alachlore, les travailleurs ont également pu être contaminés via l'eau potable de l'industrie, elle-même contaminée. Notons que cette cohorte de travailleurs avait déjà fait l'objet d'investigations antérieures (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996).

### ***Agriculteurs : cohorte AHS***

Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de leucémie est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition la plus élevée à l'alachlore sans toutefois atteindre un degré de significativité statistique (intervalles de confiance très larges) (Lee et coll., 2004b). Une tendance exposition-réponse a également été mise en évidence. Bien que l'interprétation de ces résultats soit limitée par le faible nombre de cas, ils suggèrent néanmoins une association possible entre l'application d'alachlore et les leucémies. Un autre chloroacétanilide a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS : le métolachlore mais le nombre de cas observé était insuffisant pour permettre une analyse (Rusiecki et coll., 2006).

En résumé, le nombre de cohortes disponibles concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides est trop faible pour permettre de conclure quant au risque de leucémies.

## **Hydrocarbures halogénés**

### ***Travailleurs en industrie***

Aux États-Unis, le suivi de deux cohortes de travailleurs dans des unités de production de dibromo chloropropane (DBCP) de deux industries (*Down Chemical et Vesicol Chemical Corporation*) n'a mentionné aucun cas de leucémie (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995) (tableau 5.X).

### ***Agriculteurs : autre cohorte***

Les travailleurs exposés au DBCP dans des plantations de bananes au Costa Rica ont fait l'objet de deux études (Wesseling et coll., 1996 ; Hofmann et coll., 2006). La première s'est intéressée à l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Alors que chez les hommes on observe une diminution du risque de leucémies, c'est une augmentation de risque qui apparaît chez les femmes, jusqu'à atteindre un degré de significativité pour le groupe de femmes dont la première année de travail est la plus ancienne. Les auteurs considèrent cette augmentation de risque de leucémies chez les femmes comme étant une de leurs observations les plus pertinentes. Ils mentionnent toutefois que toutes ces femmes travaillaient dans la zone d'emballage dans laquelle le formaldéhyde était utilisé comme désinfectant. Or, le formaldéhyde a, entre autres, été associé aux leucémies. La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Trente décès dus à des leucémies ont été rapportés chez les hommes dans cette étude et 4 chez les femmes avec des risques de mortalité dus à cette pathologie diminués de manière non significative dans les deux sexes (Hofmann et coll., 2006).

En résumé, trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de leucémies suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés. Toutefois, aucune des cohortes retrouvées ne mentionne une éventuelle augmentation de risque de leucémies.

### **Carbamates-thiocarbamates**

#### ***Travailleurs en industrie***

À notre connaissance, aucune étude portant sur une cohorte de travailleurs en industrie de production de carbamates n'a fait l'objet d'études publiées dans la littérature scientifique.

#### ***Agriculteurs : cohorte AHS***

Des données de suivi de leucémie émanant de la vaste cohorte prospective AHS ont été rapportées pour des applicateurs de pesticides exposés au butylate, au carbaryl, au carbofuran et à l'éthyl-dipropylthiocarbamate (EPTC). Les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 5.XI.

L'exposition au butylate a montré de manière consistante un risque accru de leucémies chez les applicateurs dans les groupes d'exposition les plus élevés mais sans jamais atteindre un degré de significativité statistique et sans que les tests de tendance exposition-réponse soient significatifs, quel

que soit le paramètre d'exposition utilisé (tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et quel que soit le groupe de référence (non-exposés, faiblement exposés) (Lynch et coll., 2009). Une diminution (non significative) de risque de leucémies a été observée pour la durée d'exposition (jours d'exposition au cours de la vie) au carbaryl la plus élevée et sans qu'il y ait un gradient exposition-réponses (Mahajan et coll., 2007). Concernant le carbofuran, le nombre de cas observé était insuffisant pour permettre une analyse séparée de cette pathologie lymphohématopoïétique (Bonner et coll., 2005). Les résultats portant sur les applicateurs exposés à l'EPTC montrent une association avec les leucémies : une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été observé pour la catégorie d'exposition en durée de vie la plus élevée avec un test de tendance également statistiquement significatif par rapport au groupe non-exposé. La significativité statistique se perd quand le tercile d'exposition le plus faible est pris comme groupe de comparaison de même qu'en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition, mais dans les deux cas le p de tendance reste significatif. En comparant les individus exposés (*ever exposed*) par rapport aux non exposés (*never exposed*), une augmentation non significative du risque est également observée. L'évidence qu'apportent ces résultats quant à la relation entre l'exposition à l'EPTC et le risque de leucémies doit toutefois être temporee par le faible nombre total de cas de leucémies observés (n=18) ainsi que par le très faible nombre d'individus inclus dans la catégorie d'exposition moyenne (n=3) (van Bemmelen et coll., 2008).

### **Agriculteurs : autre cohorte**

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies (tous types confondus et pour la forme myéloïde) suite à une exposition au mancozèbe. Les valeurs de risque de leucémies étaient nettement supérieures (et significatives) pour les femmes par rapport aux hommes. Le mancozèbe est classé comme cancérigène probable chez l'Homme (groupe 2B) par l'*United States Environmental Protection Agency* (US-EPA, 2004). Une augmentation moins forte et non significative du risque de leucémies a été rapportée pour le manèbe. Le risque est plus élevé (mais toujours non significatives) pour la forme myéloïde et chez les femmes (Mills et coll., 2005).

En résumé, peu de données sont disponibles. Néanmoins, plusieurs résultats suggèrent un lien entre l'exposition aux carbamates et le risque de leucémies. Toutefois, ces observations sont généralement fondées sur un nombre de cas très faible. Les agents cités comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies sont l'EPTC et le mancozèbe.

## **Phénoxy herbicides : MCPA et 2,4-D**

Les préparations commerciales de phénoxy herbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzo-furanes polychlorinés (PCDFs), formés durant le processus de fabrication. L'exposition concomitante au(x) phénoxy herbicide(s), au(x) chlorophénol(s) et à leur(s) contaminant(s) présente un problème particulier de facteurs confondants potentiels et ne permet pas de distinguer leurs effets respectifs. Afin de limiter autant que possible cette confusion, la présente section focalisera sur les phénoxy herbicides les moins potentiellement contaminés par des PCDDs/PCDFs c'est-à-dire sur l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique 2,4-D. Dans de nombreuses études, l'exposition à un de ces deux phénoxy herbicides ne peut pas être distinguée de celle de l'autre, ce qui entraînera donc une certaine redondance.

### ***MCPA - Travailleurs en industrie et « pulvérisateurs »***

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, a rapporté une augmentation non significative du risque de leucémies fondée sur 17 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD ou aux dioxines (SMR= 1,44 ; IC 95 % [0,84-2,30]) (Kogevinas et coll., 1997).

### ***MCPA - Travailleurs en industrie***

Les dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA proviennent d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lynge et coll., 1998) (tableau 5.XII). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996). Une augmentation non significative du risque a été observée pour chacune des autres cohortes suivies. Coggon et coll. (1986) n'ont pas mis en évidence de gradient exposition-réponses, quelle que soit la mesure d'exposition (grade, durée, temps de latence depuis la première exposition) ou le groupe de comparaison (national, régional) utilisés, même si un risque particulièrement élevé (et significatif) a été observé pour la durée d'exposition la plus faible (moins d'un mois). Lynge (1998) a rapporté des valeurs légèrement supérieures pour les hommes par rapport à celles observées pour les femmes.

### ***MCPA – Autres cohortes***

Dans les autres cohortes de professionnels exposés aux pesticides (utilisateurs de pesticides ayant une licence d'utilisation, applicateurs employés dans une société de service d'entretien des pelouses), une diminution du risque de mortalité a été observée sauf pour les applicateurs de pesticides sur les arbres et arbustes (Torchio et coll., 1994 ; Zahm, 1997).

### **2,4-D - Travailleurs en industrie**

Les données émanant des études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-bas (Boers et coll., 2010) et au Danemark (Lyngé, 1998) sont les mêmes que celles présentées pour le MCPA vu la co-exposition existant entre MCPA et 2,4-D au sein de ces cohortes (tableau 5.XIII). Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie quant à sa mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et quant à l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011). Aucune de ces deux études n'a montré d'effet significatif sur le risque de leucémies. Une augmentation du risque est observée pour l'étude de mortalité alors que le risque pour les valeurs d'incidence se voit diminué.

### **2,4-D - Autres cohortes**

Dans l'ensemble, le suivi de trois autres cohortes rapportant des valeurs de mortalité chez différents types d'utilisateurs de pesticides en Italie, aux États-Unis/Canada a montré des diminutions non significatives de risque de leucémies (Ritter et coll., 1990 ; Torchio et coll., 1994 ; Zahm, 1997). Ce risque s'est vu augmenté de façon non significative dans une des cohortes américaines pour les applicateurs de pesticides sur les arbres et arbustes (Zahm, 1997). L'étude islandaise présentant des valeurs d'incidence a mis en évidence un risque augmenté sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Cette augmentation de risque est nettement supérieure chez les femmes par rapport à l'augmentation observée chez les hommes (Zhong et Rafnsson, 1996).

Enfin, l'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (tous types confondus et pour les formes myéloïdes et lymphoïdes) suite à une exposition au 2,4-D. Les valeurs de risque de leucémies étaient, elles aussi, nettement supérieures (sans être significatives) pour les femmes par rapport aux hommes.

En résumé, les données épidémiologiques disponibles sur les deux phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) pour lesquels une contamination aux PCDDs/PCDFs est peu probable sont peu nombreuses et, pour un même agent, montrent peu de cohérence entre les résultats. Aucun effet significatif pertinent n'a été rapporté et si des tendances à l'augmentation de risque sont observées dans certains groupes d'exposition, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir conclure quant aux risques de leucémies que représentent ces agents.

## **Autres (classes de) pesticides**

Il existe d'autres (classes de) pesticides ayant fait l'objet d'investigations uniquement dans l'AHS sur le risque de leucémies (tableau 5.XIV).

### ***Glyphosate (Roundup)***

Un risque de leucémies augmenté (sans atteindre de significativité statistique) uniquement pour le tercile intermédiaire a été observé pour les deux catégories d'exposition mais sans qu'il y ait de  $p$  de tendance significatif. Les auteurs de l'étude concluent à une absence d'association entre exposition au glyphosate et risque de leucémies (De Roos et coll., 2005). Cette conclusion semble confirmée par la revue récente sur le glyphosate publiée par Mink et coll. (2012).

### ***Trifluraline***

Aucune association entre l'exposition à la trifluraline et le risque de leucémie n'a été rapportée par Kang et coll. (2008), même si une augmentation non significative de risque a été observée pour la moitié la plus faible du tercile d'exposition le plus élevé ( $p$  de tendance non significatif).

### ***Imazéthapyr***

Une augmentation (non significative) de risque est observée quand le groupe présentant le niveau d'exposition le plus élevé est comparé au groupe non exposé. Des résultats similaires ont été obtenus quelle que soit la catégorie d'exposition et le groupe de référence sans toutefois que le test de tendance à l'augmentation du risque avec l'augmentation de l'exposition ne soit positif. Les auteurs de l'étude ne concluent pas à l'existence d'une association entre l'exposition à l'imazéthapyr et les leucémies (Koutros et coll., 2009).

### ***Paraquat***

Une très légère diminution (non significative) de risque de leucémies apparaît dans le groupe d'applicateurs exposés par rapport au groupe non exposé (Park et coll., 2009).

### ***Perméthrine***

Une augmentation (non significative) de risque est observée quand le groupe présentant le niveau d'exposition le plus élevé est comparé au groupe non exposé et ce, quelle que soit la catégorie d'exposition mais avec des valeurs légèrement inférieures quand on tient compte de l'intensité de l'exposition et avec des tests de tendance non significatifs (Rusiecki et coll., 2009).

**En conclusion**, la recherche d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de leucémies a généré une abondante littérature. Si globalement, comme en attestent les synthèses réalisées sur le sujet, les études tendent à mettre en évidence l'existence d'un tel lien, trop d'imprécisions subsistent pour pouvoir le confirmer. Sur la base des résultats des cohortes ayant investigué l'association entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et les leucémies, il semblerait qu'un risque accru soit observé pour les études de mortalité, pour l'exposition des femmes et, dans une moindre mesure pour les leucémies de type myéloïde. La pertinence de ces tendances devrait être étudiée par une approche plus systématique et méta-analytique de la littérature sur le sujet.

En dehors de l'AHS, très peu de cohortes ont présenté des résultats par famille ou substances actives de pesticides. Dans la très grande majorité des études disponibles, la définition de l'exposition de même que celle de la pathologie sont très imprécises et rendent difficile l'analyse de la contribution d'une substance active dans la survenue de leucémies ou d'une forme particulière de leucémies (Alavanja et Bonner, 2012). Cependant, les résultats de l'AHS et des autres études suggèrent l'existence d'un lien entre la survenue de leucémies et l'exposition aux organochlorés, aux organophosphorés, aux carbamates et aux chloroacétanilides. Les pesticides organochlorés les plus fréquemment cités comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies dans le secteur agricole sont le lindane, l'heptachlore/chlordane (statistiquement significative d'après l'étude AHS) et le toxaphène (d'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte). Parmi les organophosphorés, le chlorpyrifos, le fonofos, le diazinon et, dans une moindre mesure le terbufos sont associés de manière significative à une augmentation de risque de leucémie dans le secteur agricole, d'après les données de l'AHS et de même, le malathion, mais seulement chez les femmes (d'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte). Parmi les carbamates, d'après les données de l'AHS, l'EPTC est associé de manière significative à une augmentation de risque en secteur agricole pour la catégorie d'exposition en durée de vie la plus élevée. D'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie, une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été rapportée suite à une exposition au fongicide dithiocarbamate mancozèbe. Les valeurs de risque de leucémies étaient nettement supérieures (et significatives) pour les femmes par rapport aux hommes. Pour les chloroacétanilides, c'est seulement dans l'industrie de production de l'alachlore qu'un risque significativement accru d'incidence de leucémies de type myéloïde chronique a été rapporté. Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de leucémie est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition à l'alachlore la plus élevée sans toutefois atteindre le seuil de significativité (mais avec une tendance exposition-réponse). Ces résultats suggèrent une association possible entre l'exposition à l'alachlore et les leucémies.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, DELZELL E, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers : a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA JF, RIORDAN SG, ANNE M, LYNCH CF, COLLINS JJ, et coll. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 728-733

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** (suppl 1) : 39-45

ALAVANJA MCR, BONNER MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012, **15** : 238-263

AMBROISE D, MOULIN J-J, SQUINAZI F, PROTOIS J-C, FONTANA J-M, WILD P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 387-393

BEANE FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP et coll. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 1070-1079

BEANE FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **19** : 1253-1259

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, McMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 724-730

BECHER H, FLESCH-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BÉLOT A, VELTEN M, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, LAUNOY G, et coll. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint Maurice, InVS, 2008 : 1-132

BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W, LUDWIG WD, MATUTES E, et coll. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, **9** : 1783-1786

BLAIR A, GRAUMAN DJ, LUBIN JH, FRAUMENI JF. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J Natl Cancer Inst* 1983, **71** : 31-37

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BOERS D, PORTENGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31

BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion exposure and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034

BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMEDI M, ALAVANJA MCR. Occupational exposure to carboburan and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289

BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877

BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987, **82** : 1-406

BUCCI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R, et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256

BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590

BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30

CANTOR KP, SILBERMAN W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 239-247

CHRISTENSEN CH, PLATZ EA, ANDREOTTI G, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 92-96

COCCO P, FADDA D, BILLAI B, D'ATRI M, MELIS M, BLAIR A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodipheniltrichloroethane. *Cancer Res* 2005, **65** : 9588-9594

COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALL J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454

COGLIANO VJ, GROSSE Y, BAAN RA, STRAIF K, SECRETAN MB, et coll. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1205-1208

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

DEAN G. Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancer in agricultural workers in the Republic of Ireland. *J Epidemiol Community Health* 1994, **48** : 364-368

DELANCEY JO, ALAVANJA MC, COBLE J, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2009, **19** : 388-395

DESCHLER B, LÜBBERT M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006, **107** : 2099-2107

FALINI B, TIACCI E, MARTELLI MP, ASCANI S, PILERI SA. New Classification of Acute Myeloid Leukemia and Precursor-related Neoplasms: Changes and Unsolved Issues. *Discov Med* 2010, **10** : 281-292

FAUSTINI A, FORASTIERE F, DI BETTA L, MAGLIOLA EM, PERUCCI CA. Cohort study of mortality among farmers and agricultural workers. *Med Lav* 1993, **84** : 31-41

FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P, BASCHERINI S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the Province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993a, **22** : 579-583

FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P. Mortality in a cohort of pesticide applicators in an urban setting. *Int J Epidemiol* 1993b, **22** : 674-676

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 1999a, **56**: 14-21

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999b, **41**: 279-288

FROST G, BROWN T, HARDING A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011, **61** : 303-310

GALLO RC. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011, **24** : 559-565

HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33** : 465-469

HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328

IACOBUCCI I, PAPANANNIDIS C, LONETTI A, FERRARI A, BACCARANI M, MARTINELLI G. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments. *Curr Hematol Malig Rep* 2012, **7** : 133-143

INSERM Cancer et environnement. Collection Expertise Collective Inserm, Editions Inserm, Paris, 2008 : 889p

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Some thyrotropic agents. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2001. Lyon, France: IARC

INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. (Eds) World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 2001

JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, FENTY J, WARREN F, et coll. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 7-15

KANG D, PARK SK, BEANE FREEMAN L, LYNCH CF, KNOTT CE, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2008, **107** : 271-276

KELLEHER C, NEWELL J, MACDONAGH-WHITE C, MACHALEE, EGAN E, et coll. Incidence and occupational pattern of leukaemias, lymphomas, and testicular tumours in Western Ireland over an 11 year period. *J Epidemiol Community Health* 1998, **52** : 651-656

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analysis of leukemia and farming. *Environ Res* 1995, **71** : 1-10

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI P, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105

KOUTROS S, LYNCH CF, MA X, LEE WJ, HOPPIN JA, et coll. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009, **124** : 1206-1212

KOUTROS S, MAHAJAN R, ZHENG T, HOPPIN JA, MA X, et coll. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008, **19** : 59-65

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781-1789

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380

LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS NS, et coll. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 300-306

LINOS A, KYLE RA, ELVEBACK LR, KURLAND LT. Leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1965-1974. *Mayo Clin Proc* 1978, **53** : 714-718

LYNCH SM, MAHAJAN R, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the agricultural health study (AHS). *Environ Res* 2009, **109** : 860-868

LYNGE E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998, **106 (Suppl 2)** : 683-688

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MONACO A, SIM MR. Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 273-280

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, et coll. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003, **66** : 501-517

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, et coll. Fonofos exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114** : 1838-1842

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1205-1209

MAYNADIE M Expositions professionnelles responsables d'hémopathie maligne. *Traité d'hématologie* Elsevier-Masson, 2011

MERHI M, RAYNAL H, CAHUZAC E, VINSON F, CRAVEDI JP, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 1209-1226

MILLS PK, YANG R, RIORDAN D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 823-830

MINK PJ, MANDEL JS, SCURMAN BK, LUNDIN JI. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **63** : 440-452

NANNI O, RAVAIOLI A, BUCCHI L, FALCINI F, RICCI R, et coll. Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in norther Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 337-344

OKANO M. Haematological associations of Epstein-Barr virus infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000, **13** :199-214

OLSEN GW, BODNER KM, STAFFORD BA, CARTMILL JB, GONDEK MR. Update of the mortality experience of employees with occupational exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Am J Ind Med* 1995, **28** : 399-410

PARK SK, KANG D, BEANE FREEMAN L, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the Agricultural Health Study. *Int J Occup Environ Health* 2009, **15** : 274-281

- PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPAREN P, et coll. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790
- PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MCR. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649
- QUESTEL F Hémopathies malignes d'origine professionnelle. Traité de pathologie-toxicologie professionnelle Elsevier-Masson, 2011
- RABIN KR, WHITLOCK JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009, **14** : 164-173
- RAFNSSON V, GUNNARSDOTTIR H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989, **18** : 146-151
- RAFNSSON V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 185-189
- RAPITI E, FANTINI F, DELL'ORCO V, FANO V, BLASETTI F, et coll. Cancer mortality among chemical workers in an Italian plant. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 281-285
- RITTER L, WIGLE DT, SEMENCIW RM, WILKINS K, RIEDEL D, MAO Y. Mortality study of Canadian male farm operators: cancer mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *Med Lav* 1990, **81** : 499-505
- RUSIECKI JA, DE RA, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382
- RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123
- RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586
- SATHIAKUMAR N, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 321-330
- SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 143-151
- SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612
- SATHIAKUMAR N, MACLENNAN PA, MANDEL J, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011, **41** (suppl 1) : 1-34
- SEMENCIW RM, MORRISON HI, MORISON D, MAO Y. Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada. *Can J Public Health* 1994, **85** : 208-211
- SETTIMI L, RAPITI E, FORASTIERE F, FANO V, PUPPN, et coll. Cancer among greenhouse owners and their relatives: results of a pilot study. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 88-89

- SOUSSI T, LEBLANC T, BARUCHEL A, SCHAISON G. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in cancer-prone families: a review. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993, **35** : 33-36
- SPERATI A, RAPITI E, SETTIMI L, QUERCIA A, TEREZONI B, FORASTIERE F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 142-146
- STARK AD, CHANG H-G, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of mortality among New York state farm bureau members. *Arch Environ Health* 1987, **42** : 204-212
- STARK AD, CHANG H-G, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York state farm bureau members. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 155-162
- TORCHIO P, LEPORÉ AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L, et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191
- US-EPA. Health and Environmental Effects Profile for Mancozeb. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., 2004
- VALENSI F. Classification des leucémies aiguës : nouvelles approches de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). *Rev Fr Lab* 2002, **344** : 19-24
- VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JG, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225
- VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE-FREEMAN LE, COBLE J, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1541-1546
- VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, LISON D. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 457-478
- VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, MERTENS C, LISON D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2008, **106** : 121-137
- VARDIMAN JW, HARRIS NL, THIELE J, BRUNNING RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms *Blood* 2002, **100** : 2292-2302
- VARDIMAN JW, THIELE J, ARBER DA, BRUNNING RD, BOROWITZ MJ, et coll. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009, **114** : 937-951
- VIEL J-F, RICHARDSON ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993, **37** : 771-777
- WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83

WANG Y, LEWIS-MICHEL EL, HWANG S-A, FITZGERALD EF, STARK AD. Cancer incidence among a cohort of female farm residents in New York State. *Arch Environ Health* 2002, **57** : 561-567

WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131

WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 15-24

ZAHM SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 1055-1067

ZHONG Y, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1117-1124

**Tableau 5.III : Méta-analyses réalisées sur le risque de leucémies en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études <sup>a</sup>	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de leucémies [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Blair et coll., 1992 (mortalité)	Agriculteurs 1981-1990	23	Ensemble	<b>1,07 [1,03-1,11]</b>	(1,09 chi carré)
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll., 1992) (mortalité)	Agriculteurs 1980-1994	27	Ensemble	<b>1,10 [1,02-1,18]</b>	<1 x 10 <sup>-5</sup>
		7	Cohortes	1,00 [0,91-1,11]	0,02
		10	Cas-témoins	1,11 [0,96-1,27]	0,13
		10	PMR	<b>1,17 [1,07-1,28]</b>	0,0004
Keller-Byrne et coll., 1995 <sup>b</sup> (incidence + mortalité)	Agriculteurs 1981-1994	19	Ensemble	<b>1,09 [0,997-1,19]</b>	NR
		10	Cas-témoins	<b>1,23 [1,17-1,29]</b>	
		12	Non utilisation de certificats de décès	0,99 [0,92-1,06]	
		8	Études hors États-Unis	0,97 [0,91-1,03]	
Mehri et coll., 2007 (incidence)	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1990-2005	5	Cas-témoins	1,35 [0,91-2,00]	0,00
Van Maele-Fabry et coll., 2007 <sup>b</sup> (incidence + mortalité)	Exposition professionnelle aux pesticides (agriculteurs, applicateurs, industriels) 1979-2005	17	<b>Cohortes :</b>		
		9	LM	1,21 [0,99-1,48]	1,064 x 10 <sup>-5</sup>
		5	Agriculteurs	1,03 [0,86-1,23]	7,699 x 10 <sup>-4</sup>
		2	Applicateurs	<b>2,14 [1,39-3,31]</b>	0,603
		5	Industriels	<b>6,32 [1,90-21,01]</b>	0,5
		3	LMA	<b>1,55 [1,02-2,34]</b>	8,146 x 10 <sup>-3</sup>
		3	LMC	2,00 [0,62-6,43]	2,851 x 10 <sup>-2</sup>
		12	<b>Cas-témoins :</b>		
		9	LMA	1,00 [0,87-1,17]	0,767
		4	LMC	1,25 [0,99-1,57]	0,349
		4	Non précisé	<b>1,40 [1,09-1,81]</b>	0,167

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études <sup>a</sup>	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de leucémies [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Van Maele-Fabry et coll., 2008 <sup>b</sup> (incidence + mortalité)	Travailleurs en industrie de production de pesticides 1984-2004	12	Cohortes	<b>1,43 [1,05-1,94]</b>	6,417
		4	Non phénoxy herbicides <sup>c</sup>	1,90 [0,90-3,98]	0,477
		2	Organochlorés	1,52 [0,45-5,11]	0,270
		7	Phénoxy herbicides	1,31 [0,93-1,84]	3,855
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de fabrication de produits pharmaceutiques 1980-2003	30	Cohortes	1,08 [0,81-1,44]	<0,001
		20	Phénoxy herbicides	1,02 [0,71-1,46]	<0,001

<sup>a</sup> Nombre d'études mentionnées ; <sup>b</sup> Méta-analyse portant spécifiquement sur les leucémies ; <sup>c</sup> Inclus des organochlorés, chlorocétanilides, triazines  
LMA : Leucémie myéloïde aiguë ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; LM : Leucémie myéloïde ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée ; PMR : *Proportional Mortality Ratio*

**Tableau 5.IV : Incidence des différentes formes de leucémies et mortalité dans l'Agricultural Health Study**

Références	Leucémies	Applicateurs exploitants agricoles	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
<b>Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]</b>			
Alavanja et coll., 2005	Ensemble	0,91 [0,71-1,15]	(n=70) 0,74 [0,43-1,19]
Koutros et coll., 2010	Ensemble	0,96 [0,81-1,14]	(n=133) 0,83 [0,58-1,14]
	Lymphoïdes	0,97 [0,75-1,22]	(n=70) 0,85 [0,49-1,36]
	LLA	-	(n=3) -
	LLC	1,01 [0,78-1,30]	(n=61) 0,95 [0,55-1,55]
	Myéloïdes	0,97 [0,74-1,25]	(n=58) 0,80 [0,47-1,26]
	LMA	1,04 [0,75-1,41]	(n=42) 0,98 [0,56-1,59]
	LMC	0,81 [0,44-1,35]	(n=14) -
<b>Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) [IC 95 %]<sup>a</sup></b>			
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,13 [0,95-1,35]	(n=133) 1,15 [0,83-1,59]
	Lymphoïdes	1,14 [0,90-1,44]	(n=70) 1,17 [0,73-1,89]
	LLA	-	(n=3) -
	LLC	1,19 [0,93-1,54]	(n=61) 1,32 [0,80-2,15]
	Myéloïdes	1,14 [0,88-1,47]	(n=58) 1,10 [0,69-1,75]
	LMA	1,23 [0,90-1,66]	(n=42) 1,35 [0,82-2,21]
	LMC	0,95 [0,56-1,60]	(n=14) -
<b>Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]</b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	0,85 [0,68-1,04]	(n=91) 1,09 [0,75-1,53]
<b>Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]<sup>c</sup></b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	<b>1,59 [1,29-1,96]</b>	<b>2,10 [1,49-2,97]</b>

<sup>a</sup> Pour les applicateurs professionnels, le ratio d'incidence standardisé est égal à 0,92 (IC 95 % [0,25-2,36] ; n=4) dans l'étude de Alavanja et coll. (2005). Dans l'étude de Koutros et coll. (2010), le ratio d'incidence standardisé est égal à 0,93 (IC 95 % [0,37-1,92] ; n=7) pour l'ensemble des leucémies, et à 1,24 (IC 95 % [0,40-2,88] ; n=5) pour les leucémies lymphoïdes ; ce ratio n'a pu être déterminé pour les LLA, les LLC, les leucémies myéloïdes (ensemble), les LMA et les LMC compte tenu du trop faible nombre de cas observés (respectivement, n=2 ; n=3 ; n=2 ; n=1 ; n=1).

<sup>b</sup> Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) = Ratio d'incidence standardisé pour le site x divisé par le ratio d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio d'incidence standardisé pour le site x (SIRx/SIRcancers-SIRx)

<sup>c</sup> Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) = Ratio de mortalité standardisé pour le site x divisé par le ratio de mortalité standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio de mortalité standardisé pour le site x (SMRx/SMRcancers-SMRx)

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë ; LMA : Leucémie myéloïde aiguë ; LLC : Leucémie lymphocytaire chronique ; LMC : Leucémie myéloïde chronique

**Tableau 5. V : Enquêtes de cohorte autres que l'Agricultural Health Study sur le lien entre exposition aux pesticides (tous types confondus) et leucémies**

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Ambroise et coll., 2005	France	Travailleurs dans la lutte contre les nuisibles urbains (hommes)	1	SMR 4,42 [0,11-24,64]
Beard et coll., 2003	Australie	Travailleurs dans la lutte contre les tiques (insecticides), toutes les périodes, toutes les durées (hommes)	7	SMR 1,79 [0,66-3,89]
		Leucémies	7	SIR (mortalité) 1,24 [0,36-4,29]
		Leucémies	?	SIR (mortalité) 1,42 [0,18-11,54]
		LL LM	?	SIR (mortalité) 1,15 [0,25-5,39]
Blair et coll., 1983	États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides ayant une licence : hydrocarbures chlorés, organophosphorés (utilisés dans la plupart des catégories de contrôle des nuisibles) (hommes)	4	SMR 1,33 [0,36-3,41] <sup>a</sup>
		Leucémies	3	SMR 3,33 [0,69-9,73] <sup>a</sup>
		LMA		ASMR 0,76 [0,62-0,93] <sup>a</sup>
				ASMR 0,49 [0,26-0,92]
Bucci et coll., 2004	Italie du Nord (Forlì, Emilie Romagne)	Travailleurs agricoles (hommes)	96	ASMR 1,00 [0,60-1,68]
		Leucémies	23	ASMR 0,79 [0,43-1,47]
		LL	45	SMR 1,18 [0,64-1,98]
		LM	28	SMR 1,42 [0,46-3,32]
		Autres		SMR 1,71 [0,34-5,00]
				SMR 1,68 [0,34-4,92]
Cantor et Silberman, 1999	États-Unis	Applicateurs de pesticides aériens (hommes)	14	SMR 0,34 [0,09-0,86]
		Leucémies	5	Rate ratio 3,35 [1,30-8,50]
		LMA	3	SMR 1,07 [0,72-1,59]
		LLC LMC	3	RR (E/NE) 0,9 [0,40-2,20]
Cocco et coll., 2005	Sardaigne	Instructeurs (=groupe de comparaison)	4	
		Applicateurs/instructeurs (exposés/non-exposés)	-	
		Opérations anti-malaria : travailleurs exposés au DDT (hommes) RR=E (exposés)/NE (non-exposés)	24 18	

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Dean, 1994	Irlande	Agriculteurs et autres travailleurs agricoles			
		<b>Hommes + femmes :</b>			
		Leucémies	398	SMR	0,91 [0,83-1,01] <sup>a</sup>
		LL	177	SMR	1,02 [0,88-1,18] <sup>a</sup>
		LM	151	SMR	<b>0,81 [0,69-0,94]<sup>a</sup></b>
		Autres	70	SMR	0,93 [0,73-1,18] <sup>a</sup>
		<b>Hommes :</b>			
		Leucémies	298	SMR	<b>0,88 [0,79-0,99]<sup>a</sup></b>
		LL	138	SMR	0,98 [0,83-1,16] <sup>a</sup>
		LM	114	SMR	<b>0,81 [0,68-0,97]<sup>a</sup></b>
Autres	46	SMR	0,80 [0,58-1,07] <sup>a</sup>		
<b>Femmes :</b>					
Leucémies	100	SMR	1,02 [0,83-1,24] <sup>a</sup>		
LL	39	SMR	1,19 [0,85-1,62] <sup>a</sup>		
LM	37	SMR	0,79 [0,55-1,10] <sup>a</sup>		
Autres	24	SMR	1,30 [0,83-1,92] <sup>a</sup>		
Faustini et coll., 1993	Italie (Aprilia)	Travailleurs agricoles	6	SMR	1,54 [0,56-3,37]
		Femmes	/	SMR	/
Figa-Talamanca et coll., 1993a	Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)	2	SMR (P) SMR (N)	0,52 [0,06-1,87] 0,60 [0,07-2,15]
		Références : taux provinciaux (P), taux nationaux (N)			
Figa-Talamanca et coll., 1993b	Italie (ville de Rome)	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome (hommes)	1	SMR	2,5 [0,03-13,91]
		Utilisateurs de pesticides à usage agricole			
Frost et coll., 2011	Grande-Bretagne	Hommes	26	SMR	0,96 [0,66-1,42]
		Femmes	2	SMR	2,83 [0,71-11,3]
		Hommes + femmes	28	SMR	1,01 [0,67-1,47] <sup>a</sup>
		Hommes	51	SIR	1,05 [0,80-1,39]
		Femmes	2	SIR	1,57 [0,39-6,29]
Hommes + femmes	53	SIR	1,06 [0,79-1,40] <sup>a</sup>		

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Hofmann et coll., 2006	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes + femmes) Leucémies + leucopénies Références : taux nationaux (N), taux locaux (L)		
		Hommes : N	30	0,85 [0,57-1,21]
		Hommes : L	30	0,94 [0,64-1,35]
		Femmes : N	4	0,86 [0,23-2,20]
		Femmes : L	4	0,69 [0,19-1,76]
		Hommes + femmes : N	34	0,85 [0,59-1,18] <sup>a</sup>
		Hommes + femmes : L	34	0,90 [0,63-1,25] <sup>a</sup>
Kelleher et coll., 1998	Irlande (Occidentale)	Agriculteurs (hommes)	?	1,87 [1,13-2,92]
		LLA	?	1,88 [1,34-2,56]
		LLC	?	1,81 [1,09-2,83]
		LMA	?	2,03 [0,75-4,43]
		Leucémie à tricholeucocytes	?	1,00 [0,06-+++]
		Autre/agriculture : LLA	?	1,00 [0,06-+++]
Linco et coll., 1978	États-Unis (Olmsted county, Minnesota)	Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes + femmes) (Remarque : pas d'ajustement par rapport à l'âge pour le calcul du nombre attendu)	8	2,86 [1,23-5,63] <sup>a</sup>
MacFarlane et coll., 2010	Australie	Travailleurs exposés aux pesticides (production agricole et autres productions primaires incluant les agriculteurs, travailleurs dans l'industrie chimique incluant fabrication et distribution) (hommes)	25	0,88 [0,60-1,31]
Nanni et coll., 2005	Italie du Nord (Province de Forlì)	Travailleuses agricoles (femmes) Leucémies	80	0,81 [0,65-1,01] <sup>a</sup>
		LL	22	0,64 [0,31-1,30]
		LM	41	1,07 [0,63-1,83]
		Autres	17	0,65 [0,30-1,39]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Pukkala et coll., 2009	Pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège, Suède, Finlande)	<b>Agriculteurs :</b>			
		Hommes	4 370	1,00 [0,97-1,03]	
		Femmes	704	0,99 [0,92-1,06]	
			Hommes + Femmes	5 074	1,00 [0,94-1,06] <sup>a</sup>
			<b>Jardiniers :</b>		
			Hommes	992	0,97 [0,91-1,04]
			Femmes	790	1,03 [0,96-1,11]
			Hommes + Femmes	1 782	1,00 [0,94-1,06] <sup>a</sup>
			<b>Agriculteurs + jardiniers</b>		
			Hommes	5 362	0,99 [0,93-1,06] <sup>a</sup>
		Femmes	1 494	1,01 [0,95-1,08] <sup>a</sup>	
		Hommes + Femmes	6 856	1,00 [0,94-1,06] <sup>a</sup>	
Refnsson et Gumarsdottir, 1989	Islande	Agriculteurs hommes Leucémies + leucopénies	7	1,60 [0,64-3,30]	
Semenciw et coll., 1994	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta)	Agriculteurs (hommes)	357	<b>0,85 [0,77-0,95]</b>	
		Leucémies	132	0,94 [0,79-1,12]	
		LL	127	<b>0,78 [0,65-0,93]</b>	
		LM			
Settimi et coll., 1998	Italie (Santa Marinella)	Propriétaires de serres horticoles (de fleurs) (hommes + femmes)	2	2,9 [0,5-9,1]	
		Conjoints	1	2,9 [0,1-13,6]	
		Fils et filles adultes	2	<b>6,9 [1,2-22,7]</b>	
Sperati et coll., 1999	Italie Centrale (Province de Viterbo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques			
		<b>Hommes + femmes :</b>			
		Leucémies	18	<b>1,75 [1,04-2,77]<sup>a</sup></b>	
		LL	4	1,68 [0,46-4,30] <sup>a</sup>	
		LM	12	<b>2,69 [1,39-4,70]<sup>a</sup></b>	
		Autres	2	0,60 [0,07-2,15] <sup>a</sup>	
		<b>Hommes :</b>			
		Leucémies	10	1,44 [0,69-2,64]	
		LL	3	1,68 [0,35-4,91]	
		LM	7	2,43 [0,98-5,00]	
Autres	0	/			

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		<b>Femmes :</b>		
		Leucémies	8	<b>2,41 [1,04-4,76]</b>
		LL	1	1,69 [0,04-9,41]
		LM	5	<b>3,14 [1,02-7,33]</b>
		Autres	2	1,79 [0,22-6,46]
Stark et coll., 1987	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)	18	0,90 [0,53-1,42] <sup>a</sup>
Stark et coll., 1990	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)	17	0,71 [0,41-1,13] <sup>a</sup>
		Leucémies	10	0,85 [0,41-1,57] <sup>a</sup>
		LM	27	0,75 [0,49-1,08]
Torchio et coll., 1994	Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques (hommes)	27	0,75 [0,49-1,08]
Viel et Richardson, 1993	France	Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes)	310	<b>1,33 [1,19-1,49]</b>
Wang et coll., 2002	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'état de New York (propriétaires et ouvriers agricoles – femmes)	1	0,13 [0,00-1,02]
Wessling et coll., 1996	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes	14	0,97 [0,53-1,64]
		Hommes	5	2,74 [0,89-6,39]
		Femmes	19	1,17 [0,70-1,82] <sup>a</sup>
		Hommes + femmes		
Zahn, 1997	États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une entreprise d'entretien de pelouses		
		Tous les employés (hommes + femmes) : leucémie + leucopénie	3	0,60 [0,12-1,75]
		Tous les applicateurs (hommes)	1	0,35 [0,00-1,97]

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë ; LMA : Leucémie myéloïde chronique ; LLC : Leucémie lymphocytaire chronique ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; LL : Leucémie lymphocytaire ; LM : Leucémie myéloïde

<sup>a</sup> Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.VI : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDES DE COHORTE</b>				
DDT	Wong et coll., 1984 Cohorte historique prospective États-Unis (Michigan)	Entreprise A : la plus grande ; travailleurs dans 1 industrie (leucémie + leucopénie)	2	SMR 2,11 [0,24-7,63]
Dieldrine, aldrine (OC)	Van Amelsvoort et coll., 2009 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Industrie de production et formulation Expositions basées sur dosages sanguins : Toutes Faibles (« intake » de 270 mg de dieldrin et aldrin) Modérées (« intake » de 540 mg) Fortes (« intake » de 750 mg)	3 0 2 1	SMR / 2,34 [0,28-8,48] 0,98 [0,25-5,46]
Insecticides (organochlorés, organophosphates)	Rapiti et coll., 1997 Cohorte rétrospective Italie	Assistant opérateur (expositions estimées les plus fortes) Maintenance Opérateur (expositions estimées les plus fortes) Superviseur Travailleurs dans industrie chimique Exposition : « ever/never »	0 1 2 0 1	SMR / 2,49 [0,06-13,89] 1,56 [0,19-5,62] / 2,00 [0,10-9,49]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Organochlorés (ensemble)	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés 1-110 111-450 >450	11 9 8 9	RR 1,00 [référence] 2,4 [0,9-6,5] 2,3 [0,8-6,7] 2,4 [0,8-7,4] p-trend=0,36

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
		Non-exposés	11	1,00 [référence]
		1-110	9	2,4 [0,9-6,5]
		111-450	10	<b>2,7 [1,0-7,5]</b>
		>450	7	2,0 [0,6-6,5] p-trend=0,64
Chlordane/heptachlore	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés 1-9 >9	20 5 13	1,00 [référence] 1,2 [0,4-3,3] <b>2,6 [1,2-6,0]</b> p-trend=0,02
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	20	1,00 [référence]
		1-9	7	1,6 [0,6-4,3]
		>9	11	2,1 [0,8-5,5] p-trend=0,10
Organochlorés (ensemble)	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	51	<b>2,0 [1,0-4,1]</b>
Aldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	22	1,4 [0,8-2,7]
Chlordane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	27	1,5 [0,8-2,6]
DDT	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	30	1,1 [0,6-1,9]
Dieldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	10	1,7 [0,8-3,6]
Heptachlore	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	22	<b>2,1 [1,1-3,9]</b>

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	18	RR 2,0 [1,1-3,5]
Toxaphène	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	A utilisé cet organochloré	14	RR 1,5 [0,8-2,9]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE</b>				
Insecticides	Beard et coll., 2003 Cohorte historique Australie	Travailleurs en extérieur (homme) dans le cadre d'un programme d'application d'insecticides pour lutter contre les tigres		
		Toutes les périodes d'exposition (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée	7	SMR 1,79 [0,66-3,89]
		Durée faible	2	2,51 [0,30-9,08]
		Durée moyenne	1	0,83 [0,02-4,61]
		Durée élevée	3	2,22 [0,46-6,48]
		Période DDT (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée		SMR 1,68 [0,46-4,34]
		Durée faible		2,57 [0,06-14,29]
		Durée moyenne		1,52 [0,31-4,45]
		Durée élevée		/
		Toutes les périodes d'exposition (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée		SIR 1,24 [0,36-4,29]
		Durée faible		(mortalité) 1,34 [0,26-6,96]
		Durée moyenne		0,57 [0,06-5,02]
		Durée élevée		2,06 [0,43-9,92]
		Période DDT (LL) :		
		Quelle que soit la durée		SIR 0,90 [0,07-11,45]
				(mortalité)

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
DDT	Cocco et coll., 2005 Italie (Sardaigne)	Période DDT (LM) :		
		Quelle que soit la durée		SIR
		Durée faible		1,64 [0,30-8,98]
		Durée moyenne		2,99 [0,30-29,76]
		Durée élevée		1,32 [0,20-8,69]
		(groupe principal : agriculteurs faisant passer du bétail dans des bains contenant des insecticides pour lutter contre les tiques)		/
		Opérations anti-malaria : travailleurs exposés		
		SMR p/r taux régional :		
		Cohorte totale	24	SMR
		Non-exposés	8	1,07 [0,72-1,59]
		Bystanders	6	1,40 [0,70-2,78]
		Applicateurs	10	0,96 [0,43-2,13]
				0,95 [0,51-1,77]
		RR exposés p/r non-exposés :		
		Cohorte totale	18	RR
Bystanders	6	0,9 [0,4-2,2]		
Applicateurs	12	0,8 [0,3-2,3]		
		1,1 [0,4-2,8]		
RR par quartiles d'exposition cumulative :				
0,01-21,6 mg	5	RR		
21,7-531,4 mg	3	1,1 [0,4-3,5]		
531,5-2755 mg	6	0,7 [0,2-2,8]		
≥ 2755,1 mg	4	1,3 [0,5-3,9]		
Chi carré pour trend		0,8 [0,2-2,9]		
		0,03 (NS)		
RR par quartiles d'exposition moyenne :				
0,001-0,061 mg	5	RR		
0,062-6 533 mg	6	1,2 [0,4-3,6]		
6 534-9 868 mg	3	1,3 [0,4-3,7]		
≥ 9 869 mg	4	0,8 [0,2-2,9]		
Chi carré pour trend		0,8 [0,2-2,9]		
		0,15 (NS)		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Plusieurs organochlorés dans la liste des pesticides pour obtention d'une licence	Fleming et coll., 1999a États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides possédant une licence Hommes	19	SMR 1,29 [0,78-2,02]
		Applicateurs exploitants agricoles (hommes)	16	SMR 1,31 [0,75-2,12]
		Applicateurs professionnels (hommes)	3	SMR 1,23 [0,25-3,61]
		Femmes	2	SMR 1,42 [0,16-5,12]
		Hommes + femmes	21	SMR 1,26 [0,78-1,93] <sup>p</sup>
Plusieurs organochlorés dans la liste des pesticides pour obtention d'une licence	Fleming et coll., 1999b États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides possédant une licence Hommes	25	SIR 0,93 [0,60-1,37]
		Applicateurs exploitants agricoles (hommes)	22	SIR 1,00 [0,62-1,51]
		Applicateurs professionnels (hommes)	3	SIR 0,63 [0,13-1,83]
		Femmes	3	SIR 1,17 [0,24-3,42]
		Hommes + femmes	28	SIR 0,95 [0,63-1,38] <sup>p</sup>
Surtout fongicides inorganiques, aussi Insecticides ; OC remplacés ensuite par des OP et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993a Cohorte rétrospective Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)		
		pl/r taux provinciaux pl/r taux nationaux	2	SMR 0,52 [0,06-1,87] 0,6 [0,07-2,15]
OC, OP, composés + arsenic, carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993b Cohorte rétrospective Italie (ville de Rome)	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome	1	SMR 2,5 [0,03-13,91]
		Jardiniers, ensemble	22	SIR 1,39 [0,87-2,10]
Composés arsenics, organochlorés, organophosphorés, fongicides	Hansen et coll., 2007 Cohorte historique Danemark	Par années de naissance :		
		Jusqu'en 1914	12	SIR <b>2,33 [1,32-4,10]</b>
		1915-1934	9	1,04 [0,54-2,01]
		1935 et après	1	0,48 [0,07-3,44]
		(avant 1915 peut refléter une forte exposition aux pesticides durant fin des années 1940 et 1950 ; durant les années 1960, l'utilisation et la vente de ces pesticides a été réglementée et depuis 1970, les fortes expositions sont rares)		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Rafnsson, 2006 Cohorte rétrospective Islande	Utilisateurs de pesticides pour le trempage de moutons Hommes Femmes Hommes + femmes	56 5 61	1,02 [0,77-1,33] 2,15 [0,69-5,01] 1,07 [0,83-1,40] <sup>b</sup>
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides, cohorte totale : Hommes Femmes Hommes + femmes	2 1 3	1,27 [0,14-4,57] 6,25 [0,08-34,77] 1,72 [0,35-5,04]
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole Hommes Femmes Hommes + femmes	0 1 1	/ [0-4,70] 20 [0,26-111,27] 1,20 [0,02-6,70]

AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉE DANS UNE COHORTE				
Taxophène	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL LM (granulocytiques)	NR	1,00 [référence] <b>2,20 [1,04-4,65]</b> 1,88 [0,75-4,75] 3,78 [0,93-15,35] 2,72 [0,80-9,22] <b>3,24 [1,01-10,41]</b>

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Purdue et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence et jours de vie d'exposition totale aux pesticides  
Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; LL : leucémie lymphoïde ; LM : leucémie myéloïde ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; NR : non rapporté

<sup>b</sup> Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.VII : Études sur le lien entre exposition aux organophosphorés et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>				
Insecticides (organochlorine, organophosphate)	Rapiti et coll., 1997 Italie	Travailleurs dans industrie chimique Exposition : au moins une fois/jamais	1	SMR 2,00 [0,10-9,49]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés 0,1-8,8 8,9-24,5 24,6-56,0 ≥56,1	34 7 2 2 10	RR 1,00 [référence] 1,07 [0,43-2,65] 0,46 [0,11-1,96] 0,57 [0,13-2,41] 2,15 [0,96-4,81] p-trend=0,356
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Non-exposés 0,1-48,9 49,0-135,9 136,0-417,6 ≥417,7	34 4 3 2 10	RR 1,00 [référence] 0,76 [0,22-2,57] 0,70 [0,21-2,37] 0,48 [0,11-2,05] <b>3,01 [1,35-6,69]</b> p-trend =0,151
Diazinon	Beane Freeman et coll., 2005 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Ensemble (tous les applicateurs engagés) Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés <20 20,0-38,8 >38,8	23 21 3 4 4	RR 1,05 [0,57-1,93] RR 1,00 [référence] 1,10 [0,32-3,72] 2,62 [0,88-7,82] <b>3,36 [1,08-10,49]</b> p-trend=0,026

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	21	1,00 [référence]
		Tercile 1	2	0,99 [0,23-4,24]
		Tercile 2	5	2,46 [0,91-6,66]
		Tercile 3	4	2,88 [0,92-9,03] p-trend=0,053
		Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : < 20 (référence)		1,00 [référence]
		20,0-38,8		2,17 [0,48-9,86]
		>38,8		2,93 [0,62-13,90] p-trend=0,23
		Intensité de l'exposition :		
		Faiblement exposés : tercile 1 (référence)		1,00 [référence]
		Tercile 2		2,41 [0,46-12,63]
		Tercile 3		2,77 [0,47-16,26] p-trend=0,38
Malathion	Bonner et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	11	1,00 [référence]
		>0-9	7	0,80 [0,31-2,08]
		10-39	5	0,74 [0,26-2,15]
		>39	11	1,65 [0,71-3,86] p-trend=0,11
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	11	1,00 [référence]
		>0-58	6	0,84 [0,31-2,29]
		59-245	7	0,88 [0,34-2,30]
		>245	10	1,45 [0,61-3,48] p-trend=0,25

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Terbufos	Bonner et coll., 2010 <sup>a</sup> Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : >0-9 (référence)		1,00 [référence]
		10-39		0,91 [0,29-2,86]
		>39		2,07 [0,80-5,40] p-trend=0,07
		Intensité de l'exposition :		
		Faiblement exposés : >0-58 (référence)		1,00 [référence]
		59-245		1,05 [0,35-3,13]
		>245		1,77 [0,64-4,95] p-trend=0,20
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	58	1,00 [référence]
>0-107	7	0,75 [0,33-1,69]		
>107-352	20	<b>2,38 [1,35-4,21]</b>		
>352	11	1,37 [0,69-2,75] p-trend=0,28		
Fonofos	Mahajan et coll., 2006b <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Intensité de l'exposition :		
		Faiblement exposés : >0-107 (référence)		1,00 [référence]
		>107-352		<b>3,13 [1,32-7,43]</b>
		>352		1,82 [0,7-4,74] p-trend=0,83
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	47	1,00 [référence]
		>0-130,2	6	1,28 [0,52-3,10]
		130,3-609 ≥609	4 6	0,98 [0,34-2,82] <b>2,67 [1,06-6,70]</b> p-trend=0,04

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Intensité de l'exposition : Faiblement exposés : >0-130,2 (référence) 130,3-609 ≥609		RR 1,00 [référence] 0,73 [0,20-2,62] 2,03 [0,58-7,05] p-trend=0,14
		Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés Tercile le plus élevé		RR 1,00 [référence] 2,24 [0,94-5,34] p-trend=0,07
		Jours d'exposition durant la vie : Tercile le moins exposé Tercile le plus élevé		RR 1,00 [référence] 2,18 [0,57-8,40] p-trend=NS
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / AUTRES ÉTUDE DE COHORTES</b>				
Pesticides (hydrocarbures chlorés, organophosphorés, carbamates, acides phénoxyacétiques, phthalimides, coumarines)	Blair et coll., 1983 Cohorte rétrospective Floride, Etats-Unis	Applicateurs de pesticides possédant une licence : hydrocarbures chlorés et organophosphorés (utilisés dans la plupart des catégories de contrôle des pesticides) (4 leucémies dont 3 LMA)	4	SMR 1,33 [0,36-3,41] 3,33 [0,69-9,73]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des OP et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1983a Cohorte rétrospective Province de Rome, Italie	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (homme)  p/r taux provinciaux p/r taux nationaux	2	SMR 0,52 [0,06-1,87] 0,60 [0,07-2,15]
OC, OP, composés + arsenic, carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1983b Cohorte rétrospective Italie	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome	1	SMR 2,50 [0,03-13,91]

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Ratnsson, 1996 Cohorte rétrospective Islande	Utilisateurs de pesticides – cohorte totale : Hommes Femmes Hommes + femmes	2 1 3	SIR 1,27 [0,14-4,57] 6,25 [0,08-34,77] 1,72 [0,35-5,04]
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole*	0 1 1	/ [0-4,70] 20 [0,26-111,27] 1,20 [0,02-6,70]
		Hommes Femmes Hommes + femmes (* considérés comme ayant eu la plus forte exposition)		
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES</b>				
Diazinon	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) États-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL (leucémies lymphocytiques) GL (leucémies granulocytiques)	NR	OR 1,00 [référence] 1,32 [0,65-2,65] 0,90 [0,37-2,19] 2,70 [0,80-9,13] 1,42 [0,46-4,43] 1,94 [0,66-5,72]
Malathion	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) États-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL LM (granulocytiques)	NR	OR 1,00 [référence] 1,83 [0,91-3,67] 1,19 [0,51-2,76] <b>4,91 [1,21-19,89]</b> 2,88 [0,94-8,80] 1,79 [0,63-5,08]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :  
 Lee et coll. (2004a) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement et pesticides les plus fortement corrélés à l'utilisation du chlorpyrifos (alachlore, carbofuran, fonofos, trifluraline)  
 Beane Freeman et coll. (2005) : Ajusté pour l'âge, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, nombre total de jours d'application de pesticides  
 Bonner et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement  
 Bonner et coll. (2010) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement, atrazine, 2,4-D, fonofos, carbofuran, phorate  
 Mahajan et coll. (2006b) : Âge, tabagisme, niveau d'éducation, état de résidence, trichlorolon, imazéthapyr, EPTC  
 Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation  
 OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; NR : non rapporté ; NS : non significatif ; LMA : leucémie myéloïde aigue ; LL : leucémie lymphoïde ; LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.VIII : Études sur le lien entre exposition aux triazines/triazinones et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE MORTALITÉ</b>					
Triazines	Sathiakumar et Delzell, 1997 (Réactualisation de Sathiakumar et coll., 1996) Etats-Unis	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2) Exposition : Définie ou probable (3 LMC, 1 LMA) Possible (2 LLC, 1 LMC, 1 LMA)	4 4	SMR SMR 2,14 [0,58-5,48] 1,67 [0,45-4,27]	
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 > 178,5	9 12 10 10	RR RR 1,00 [référence] 1,04 [0,39-2,74] 0,61 [0,21-1,78] 0,57 [0,17-1,91]	0,22
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : 1-20 21-56 57-178,5 > 178,5	7 16 6 11	RR RR 1,00 [référence] 1,64 [0,63-4,25] 0,41 [0,11-1,49] 0,56 [0,17-1,86]	0,11
Atrazine	Beane Freeman et coll., 2011 <sup>a</sup> (incidence) (réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 > 178,5	23 31 24 19	RR RR 1,00 [référence] 1,41 [0,82-2,43] 0,97 [0,54-1,73] 0,95 [0,51-1,79]	0,46
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : 1-20 21-56 57-178,5 > 178,5	27 26 24 19	RR RR 1,00 [référence] 0,96 [0,56-1,64] 0,91 [0,52-1,58] 0,72 [0,39-1,31]	0,24

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
Méthribuzine	Delancey et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) : >0-8,75 8,76-24,5 >24,5	9 6 8	RR 1,00 [référence] 1,38 [0,49-3,88] 1,70 [0,65-4,48]	0,40
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : >0-58,3 >58,3-174,4 >174,4	5 8 10	RR 1,00 [référence] 1,45 [0,47-4,45] 2,42 [0,82-7,19]	0,04
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉE DANS UNE COHORTE</b>					
Simazine	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL LM (granulocytiques)	NR	OR 1,00 [référence] 0,82 [0,39-1,75] 0,76 [0,29-2,01] 0,95 [0,26-3,49] 1,53 [0,48-4,90] 0,56 [0,17-1,88]	

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Rusiecki et coll. (2004) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, résidence dans une ferme, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine (dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuronethyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)  
Beane Freeman et coll. (2011) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, état de résidence, type de licence et les pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine  
Delancey et coll. (2009) : Âge, état de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, et exposition à tous les pesticides  
Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation  
SMR : ratio de mortalité standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; NR : non rapporté ; LL : leucémies myéloïdes ; LM : leucémies myéloïdes aigues  
chroniques ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques ; LMA : leucémies myéloïdes aigues

Tableau 5.IX : Études sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>				
Alachlore (chloroacétanilide)	Acquavella et coll., 2004 (mortalité, incidence) Iowa, États-Unis	Exposition (aussi contamination par eau) :		
		Toutes	2	SMR 2,23 [0,27-8,04]
		Élevées	2	2,75 [0,33-9,94]
		Exposition :		
		Toutes (leucémies)	2	SIR 1,76 [0,21-6,36]
		Élevées (leucémies)	2	2,06 [0,25-7,44]
Alachlore (chloroacétanilide)	Acquavella et coll., 2004 (mortalité, incidence) Iowa, États-Unis	Exposition :		
		Toutes (LMC)	2	<b>9,55 [1,16-34,48]</b>
		Élevées (LMC)	2	<b>11,65 [1,41-42,10]</b>
		(Aucun cas rapporté pour les travailleurs avec exposition élevée durant 5 ans ou plus et avec au moins 15 ans depuis la première exposition)		
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Alachlore	Lee et coll., 2004b <sup>a</sup> (Incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :		
		0,1-19,9	6	1,00 [référence]
		20-56	6	0,76 [0,19-3,07]
		56,1-116	4	1,16 [0,28-4,82]
		≥116,1	10	3,01 [0,82-11,0] p-trend=0,05
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
	7	RR 1,00 [référence]		
	7	0,99 [0,27-3,58]		
	3	0,85 [0,19-3,73]		
	9	2,83 [0,74-10,9] p-trend=0,17		
	26	SIR 0,94 [0,61-1,38]		
	19	SIR 0,88 [0,53-1,38]		
		RR 1,53 [0,72-3,25]		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Métolachlore	Rusiecki et coll., 2006 (incidence) Etats-Unis	Nombre de cas de leucémies trop faible pour permettre une analyse		

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004b) : Age, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, année d'engagement, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'alachlore (atrazine, cyanazine, métolachlore, trifluraline, 2,4-D...)

SMR : ratio de mortalité standardisé ; RR : risque relatif ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques

**Tableau 5.X : Études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et leucémies selon le groupe d'exposition**

Pesticides	Références Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES COHORTES RÉTROSPECTIVES</b>				
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2006 Costa Rica	Référence – population nationale :	Leucémie + leucopénie	
		Hommes	30	SMR
		Femmes	4	0,85 [0,57-1,21]
		Hommes + femmes	34	0,86 [0,23-2,20]
		Référence – population locale :		0,85 [0,59-1,18] <sup>a</sup>
		Hommes	30	0,94 [0,64-1,35]
Femmes	4	0,69 [0,19-1,76]		
Hommes + femmes	34	0,90 [0,63-1,25] <sup>a</sup>		
DBCP (dibromo chloropropane)	Wessling et coll., 1996 Costa Rica	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes	14	0,97 [0,53-1,64]
		Hommes/nombre de mois de travail	7	1,14 [0,46-2,35]
		1-12	6	1,20 [0,44-2,61]
		13-36	1	0,31 [0,01-1,73]
		≥ 37		
		Hommes/1e année de travail	5	0,79 [0,25-2,33]
		1972-1975	9	1,13 [0,51-2,14]
		1976-1979	5	2,74 [0,89-6,39]
		Femmes/nombre de mois de travail	1	0,99 [0,02-5,51]
		1-12	2	4,38 [0,53-15,82]
13-36	2	5,61 [0,68-20,25]		
≥ 37				
Femmes/1e année de travail	5	<b>2,29 [1,80-12,97]</b>		
1972-1975	0	/		
1976-1979	19	1,17 [0,70-1,82] <sup>a</sup>		
Hommes + Femmes				

<sup>a</sup> Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé

Tableau 5.XI : Études sur le lien entre exposition aux carbamates et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Butylate	Lynch et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	30	1,00 [référence]
		1-25	5	0,83 [0,41-1,07]
		≥26	6	1,13 [0,51-2,50] p-trend=0,76
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0	30	1,00 [référence]
		>0-157	4	0,70 [0,31-1,54]
		≥158	7	1,31 [0,64-2,67] p-trend=0,46
Carbaryl	Mahajan et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : 1-25 (référence)	5	1,00 [référence]
		≥26	6	2,03 [0,62-6,67]
		Intensité de l'exposition :		
		Faiblement exposés : >0-157 (référence)	4	1,00 [référence]
		≥158	7	2,50 [0,73-8,56]
		Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	19	1,00 [référence]
		1-9	10	1,66 [0,73-3,77]
		10-56	8	1,33 [0,52-3,38]
>56	4	0,60 [0,16-2,25] p-trend=0,26		
		Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : 1-9 (référence)	10	1,00 [référence]
		10-56	8	0,73 [0,26-2,00]
		>56	4	0,32 [0,08-1,35] p-trend=0,14

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
S-Ethyl-N- N-dipropylthiocarbamate (EPTC)	Van Bemmel et coll., 2008 <sup>a</sup> (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	59	1,00 [référence]
		1-<9	5	0,81 [0,32-2,05]
		10-49	3	0,89 [0,28-2,87]
		≥50	10	<b>2,36 [1,16-4,84]</b> p-trend=0,02
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0	59	1,00 [référence]
		1->47	2	0,48 [0,12-1,96]
		48-111	3	0,97 [0,30-3,12]
		≥112	12	1,87 [0,97-3,59] p-trend=0,05
		Intensité de l'exposition		
		Faiblement exposés (référence)		RR
		≥112		RR
		Exposés par rapport à non exposés		RR
				1,31 [0,75-2,28]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉES</b>				
Mancozèbe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR
		Ensemble		1,00 [référence]
		Hommes		<b>2,35 [1,12-4,95]</b>
		Femmes		1,83 [0,74-4,5]
		LL		<b>4,78 [1,11-20,44]</b>
		LM (granulocytiques)		2,32 [0,71-7,58] <b>3,35 [1,09-10,31]</b>

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Manébe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> ) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL LM (granulocytiques)	NR	OR 1,00 [référence] 1,83 [0,89-3,76] 1,49 [0,62-3,56] 2,94 [0,74-11,60] 2,67 [0,84-8,52] 2,17 [0,73-6,46]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Lynch et coll. (2009) : Âge, sexe, tabagisme, éducation, historique familial de cancer

Mahajan et coll. (2007) : Âge, sexe, tabagisme, état de résidence, utilisation de diazinon, chlordane, malathion, dieldrine

Van Bemmel et coll. (2008) : Âge, race, tabagisme, consommation d'alcool, type d'applicateur, éducation, historique familial de cancer, état de résidence, nombre total d'utilisation de pesticides

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; LL : leucémies lymphoïdes, LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.XII : Études sur le lien entre exposition au MCPA et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE</b>				
Synthèse MCPA, MCPPP, 2,4-D, 2,4-DP, 2,4-DCP ; formulation de 2,4,5-T (chlorophénoxy/herbicides)	Becher et coll., 1996 Cohorte rétrospective Allemagne	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides	0	SMR -
MCPA, MCPPP, 2,4-D (chlorophénoxy/herbicides)	Boers et coll., 2010 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides (usine B)	2	HR 1,53 [0,22-10,82]
MCPA	Coggon et coll., 1986 Cohorte rétrospective Royaume-Uni	Travailleurs (hommes) dans une industrie de manufacturing, formulation et application de MCPA et autres phénoxy 2 groupes témoins : national (N), national avec facteur correctif rural (R)	14	SMR 1,75 [0,96-2,94] 1,77 [0,97-2,97]
		Ensemble : N Ensemble : R (4 LLC, 4 LMA, 3 LMC, 2 leucémies aiguës monocytiques, 1 non-spécifié)	5 3 6	SMR 1,80 [0,47-2,41] <sup>a</sup> 1,27 [0,52-3,10] <sup>a</sup> 2,10 [0,49-3,52] <sup>a</sup>
		Selon le grade d'exposition potentielle : Background (N) Faible Forte	3 2 4	SMR 5,92 [1,22-17,29] <sup>a</sup> 1,07 [0,62-4,45] <sup>a</sup> 1,42 [0,52-3,07] <sup>a</sup>
		Selon la durée de l'exposition : <1 mois (N) 1-6 mois >6 mois	9 7 6	SMR 1,73 [0,73-2,61] <sup>a</sup> 1,50 [0,74-2,67] <sup>a</sup> 1,49 [0,68-2,59] <sup>a</sup>
		Temps de latence depuis la première exposition :		

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCPP (2,4,5-T en très petites quantités)	Lyngø, 1998 Danemark	Travailleurs dans 2 manufactures de phénoxy		
		Hommes	6	SIR 1,25 [0,50-2,70]
		Femmes	1	1,02 [0,03-5,70]
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale	Hommes + femmes	7	1,21 [0,49-2,50]
		Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines)	17	SMR 1,44 [0,84-2,30] <sup>a</sup>
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Herbicides chlorophénolés, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides (hommes) ayant une licence (agriculteurs) (référence provinciale)	27	SMR 0,75 [0,49-1,08]
		2,4-D, MCPP, dicamba, DCPA, + beaucoup d'autres	Zahm, 1997 États-Unis/Canada	
		Applicateurs de pesticides et autres employés d'une société de service d'entretien des pelouses :		
		Tous les employés	3	SMR 0,60 [0,12-1,75]
		Tous les applicateurs	1	0,35 [0,00-1,97]
		Applicateurs sur pelouses	0	/
		Applicateurs sur arbres et arbustes	1	2,39 [0,03-13,28]

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; HR : hazard ratio ; LLC : leucémies lymphoïdes chroniques ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques ; LMA : leucémies myéloïdes aiguës

<sup>a</sup> Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.XIII : Études sur le lien entre exposition au 2,4-D et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE</b>				
Synthèse MCPA, MCPP, 2,4-D, 2,4-DP, 2,4-DCP ; formulation de 2,4,5-T (chlorophénoxyherbicides)	Becher et coll., 1996 Cohorte rétrospective Allemagne	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides	0	SMR -
MCPA, MCPP, 2,4-D (chlorophénoxyherbicides)	Boers et coll., 2010 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides (usine B)	2	HR 1,53 [0,22-10,82]
2,4-D (chlorophénoxy herbicide)	Burns et coll., 2001 Cohorte rétrospective États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (H) en industrie de fabrication et production (Down Chemical Company) Ensemble ≥ 20 ans depuis le recrutement (leucémies + leucopénie)	4 4	SMR 1,30 [0,35-3,32] 1,39 [0,38-3,56]
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (H) en industrie de fabrication, formulation et production Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » : Cohort 1 : cohorte entière Cohorte 2 Cohorte 3 : la plus restrictive	7 7 5	SIR 0,87 [0,35-1,79] 0,96 [0,39-1,98] 0,86 [0,28-2,02]
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCPP ; 2,4,5-T (en très petites quantités)	Lyngé, 1998 Danemark	Travailleurs dans deux industries de phénoxy Hommes Femmes Hommes + femmes	6 1 7	SIR 1,25 [0,50-2,70] 1,02 [0,03-5,70] 1,21 [0,49-2,50] <sup>a</sup>
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Herbicides Principalement 2,4-D ?	Ritter et coll., 1990 Canada (Saskatchewan)	Exploitants agricoles (hommes) dont environ 50 % ont rapporté avoir « spraying » des herbicides	138	SMR 0,88 [0,74-1,04]

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Herbicides chlorophénales, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence (agriculteurs) (hommes) (référence provinciale)	27	SMR 0,75 [0,49-1,08]
2,4-D, MCPP, dicamba, DCPA, + beaucoup d'autres	Zahm, 1997 Cohorte rétrospective États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une société d'entretien des pelouses Tous les employés (leucémies + leucopénie) Tous les applicateurs Applicateurs sur pelouse Applicateurs sur arbres et arbustes	3 1 0 1	SMR 0,60 [0,12-1,75] 0,35 [0,00-1,97] / 2,39 [0,03-13,28]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides – cohorte totale : Hommes Femmes Hommes + femmes	2 1 3	SIR 1,27 [0,14-4,57] 6,25 [0,08-34,77] 1,72 [0,35-5,04]
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole (considérés comme ayant eu la plus forte exposition) :		
		Hommes	0	/ [0-4,70]
		Femmes	1	20 [0,26-111,27]
		Hommes + femmes	1	1,20 [0,02-6,70]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES</b>				
2,4-D	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte Ensemble Hommes Femmes LL LM	NR	OR 1,00 [référence] 1,03 [0,41-2,61] 0,55 [0,15-2,06] 3,73 [0,77-18,00] 1,47 [0,33-6,59] 1,28 [0,30-5,42]

<sup>a</sup> Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

<sup>b</sup> Facteurs d'ajustement :

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; HR : *hazard ratio* ; NR : non rapporté ; LL : leucémies lymphoïdes ; LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.XIV : Études sur le lien entre exposition à des pesticides spécifiques uniquement explorés dans l'AHS et leucémies

Pesticides	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Glyphosate (Roundup)	De Roos et coll., 2005 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :			
		1-20	9	1,00 [référence]	
		21-56	14	1,9 [0,8-4,5]	
		57-2 678	9	1,0 [0,4-2,9]	0,61
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0,1-79,5	7	1,00 [référence]	
		79,6-337,1	17	1,9 [0,8-4,7]	
		337,2-18 241	8	0,7 [0,2-2,1]	0,11
		Exposés (au moins une fois) par rapport à non exposés	57	1,1 [0,6-2,00]	
		Jours d'exposition durant la vie :			
Trifluralime (toluidine)	Kang et coll., 2008 <sup>a</sup> (incidence)	0 (non-exposés)	38	1,00 [référence]	
		T1	10	0,69 [0,33-1,65]	
		T2	12	0,71 [0,34-1,47]	
		T3L	9	1,19 [0,53-2,67]	
		T3U	3	0,61 [0,18-2,13]	0,929
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0	38	1,00 [référence]	
		T1	8	0,53 [0,24-1,19]	
		T2	12	0,87 [0,42-1,79]	
		T3L	8	1,16 [0,50-2,68]	
T3U	5	0,70 [0,26-1,90]	0,91		
Jours d'exposition durant la vie :					
Faiblement exposés : T1 (référence)	10	1,00 [référence]			
T2	12	0,93 [0,40-2,16]			
T3L	9	1,53 [0,61-3,84]			
T3U	3	0,67 [0,17-2,56]	0,899		

Pesticides	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
Imazéthapyr (amine aromatique hétérocyclique)	Koutros et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Intensité de l'exposition : Faiblement exposés : T1 (référence)	8	1,00 [référence]	
		T2	12	1,53 [0,62-3,77]	
		T3L	8	1,96 [0,72-5,28]	
		T3U	5	1,13 [0,36-3,52]	0,999
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :	63	1,00 [référence]	
Paraquat (bipyridinium)	Park et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	T1	9	0,76 [0,38-1,54]	
		T2	12	1,21 [0,65-2,27]	
		T3L	6	1,15 [0,49-2,71]	
		T3U	7	1,63 [0,72-3,69]	0,19
		Non-exposés	77	1,00 [référence]	
Permétrine (pyréthrinaïde)	Rusiecki et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Exposés	20	0,98 [0,57-1,69]	
		Jours d'exposition durant la vie : 0 (non-exposés)	72	1,00 [référence]	
		T1	5	0,75 [0,30-1,87]	
		T2	3	0,56 [0,18-1,78]	
		T3	8	1,74 [0,83-3,64]	0,60
Facteurs d'ajustement : De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides Kang et coll. (2008) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer, pesticides les plus fortement corrélés avec la trifluraline (dicamba, métiolachlore, imazéthapyr, metribuzine, cyanazine) Koutros et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, nombre de jours d'exposition aux pesticides durant la vie Park et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, site de recherche, éducation, historique familial de cancer Rusiecki et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer RR : risque relatif ; T1 : 1 <sup>er</sup> tertile, T2 : second tertile, T3 : troisième tertile, dans certains cas le 3 <sup>ème</sup> tertile a été divisé en sa médiane en T3L ( 3 <sup>ème</sup> tertile inférieur [L pour lower]) et en T3U (3 <sup>ème</sup> tertile supérieur [U pour upper])	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :	0	72	1,00 [référence]	
		T1	5	0,83 [0,33-2,06]	
		T2	3	0,58 [0,18-1,86]	
		T3	7	1,34 [0,61-2,92]	0,95

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :  
De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides  
Kang et coll. (2008) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer, pesticides les plus fortement corrélés avec la trifluraline (dicamba, métiolachlore, imazéthapyr, metribuzine, cyanazine)  
Koutros et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, nombre de jours d'exposition aux pesticides durant la vie  
Park et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, site de recherche, éducation, historique familial de cancer  
Rusiecki et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer  
RR : risque relatif ; T1 : 1<sup>er</sup> tertile, T2 : second tertile, T3 : troisième tertile, dans certains cas le 3<sup>ème</sup> tertile a été divisé en sa médiane en T3L ( 3<sup>ème</sup> tertile inférieur [L pour lower]) et en T3U (3<sup>ème</sup> tertile supérieur [U pour upper])

# 6

## Myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler atteint des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes, cellules du système immunitaire produisant les anticorps (ou immunoglobulines). Ces cellules sont la forme activée des lymphocytes B. Cette prolifération ne concerne qu'un seul clone de plasmocyte, conduisant ainsi à la sécrétion d'un seul type d'immunoglobuline. Cette prolifération s'accompagne d'une ostéolyse qui se traduit par des manifestations osseuses cliniques ou radiologiques.

### Classification et diagnostic

Les manifestations osseuses (douleurs osseuses, fractures ou tassements vertébraux) sont souvent à l'origine de la découverte d'un myélome. Le diagnostic se pose également devant une dégradation progressive de l'état général ou d'un syndrome anémique, ou la découverte fortuite d'une augmentation de la vitesse de sédimentation, d'une protéinurie ou d'une gammopathie monoclonale lors d'un bilan systématique. Plus rarement, c'est la survenue d'une complication (infection, insuffisance rénale, complication neurologique) qui conduira au diagnostic.

La prolifération monoclonale de plasmocytes malins est mise en évidence par des techniques d'immuno-fluorescence (tous les plasmocytes produisant le même type d'immunoglobulines composé de la même chaîne lourde ou chaîne légère) et de biologie moléculaire (tous les plasmocytes possédant le même réarrangement de chaînes des immunoglobulines).

Les myélomes multiples peuvent être définis selon le type de chaînes lourdes (Alpha, Delta, Epsilon, Gamma, Mu) ou légères (Kappa ou Lambda) de l'immunoglobuline monoclonale. Par ordre décroissant de fréquence, on individualise : les myélomes à IgG (55 %) ; les myélomes à IgA (20 %) ; les myélomes à chaîne légère (14 %), la chaîne légère étant lambda dans la majorité des cas ; le myélome à IgD est rare et particulièrement grave ; les myélomes à IgM et IgE sont exceptionnels.

Le myélome multiple est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. La dysglobulinémie monoclonale

bénigne (ou dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée) est une prolifération polyclonale avec des anomalies chromosomiques de type translocation (11;14). L'apparition du myélome est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires supplémentaires : translocation (4;14), dysrégulation des gènes c-myc, N-ras et K-ras, Rb.

Au cours de la progression de la maladie, on assiste à une augmentation du coefficient de prolifération tumorale, une évolution plasmoblastique, avec fréquemment la présence d'une translocation (14;16) et la mutation de gène suppresseur de tumeur p53.

### Diagnostic différentiel

Le myélome multiple doit être différencié d'une gammopathie monoclonale bénigne, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* -MGUS- dont l'incidence est beaucoup plus grande que celle du myélome multiple.

Il doit également être différencié de la maladie des chaînes lourdes alpha (syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations du pourtour méditerranéen), caractérisée par une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive accompagnée d'un syndrome de malabsorption, de diarrhées et de douleurs abdominales. L'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment Fc).

### Facteurs pronostiques

L'âge est un facteur important : on observe un pourcentage plus élevé de décès précoces chez les patients les plus âgés mais la maladie est plus agressive pour les sujets jeunes. Durie et Salmon ont proposé un modèle permettant d'apprécier l'importance de la masse tumorale à partir de paramètres simples comme le taux d'immunoglobuline monoclonale, son type, le taux d'hémoglobine, la calcémie, le nombre de lésions osseuses et l'importance de l'excrétion urinaire de chaîne légère (Durie et Salmon, 1975). Cette classification répartit les patients en trois groupes (stades I, II et III) de valeur pronostique, la survie étant d'autant plus courte que la masse tumorale est importante.

Les myélomes à IgA, IgD et à chaînes légères sont de plus mauvais pronostic que les myélomes à IgG.

La présence d'insuffisance rénale (liée au dépôt de chaînes légères, à l'amylose ou l'hypercalcémie) est aussi un facteur péjoratif.

En dehors de la classification de Durie et Salmon, de nouveaux facteurs pronostiques ont été récemment identifiés (Greipp et coll., 2005) : la b2 microglobuline, la protéine réactive C ou des anomalies cytogénétiques telle la délétion du chromosome 13.

## Étiologie

Les causes de la maladie restent encore inconnues. Les marqueurs génétiques associés à la maladie sont hétérogènes, et les mécanismes moléculaires communs de l'initiation et de la progression du cancer chez les différents patients ne sont pas clarifiés. Récemment, il a été mis en évidence une sous-expression de plusieurs gènes dans les cellules plasmocytaires des patients. Le nombre de gènes sous-exprimés augmente avec la progression de la maladie. Beaucoup des gènes dérégulés sont la cible des protéines Polycomb (PcG) impliquées dans la formation des complexes qui peuvent remodeler la chromatine et réguler ainsi l'expression de certains gènes de manière épigénétique (Kalushkova et coll., 2010).

## Incidence et mortalité

Chez l'homme et chez la femme, l'incidence du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives est en augmentation. En France, le taux d'incidence (standardisé sur l'âge de la population mondiale) a augmenté de 2,2 % par an chez l'homme et de 1,8 % chez la femme entre 1980 et 2005, l'augmentation étant respectivement de 1,5 et 1,1 % entre 2000 et 2005 (Bélot et coll., 2008). L'enregistrement du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives présente certaines difficultés, le myélome multiple doit être distingué des MGUS qui ne sont pas considérées comme des cancers et non consignées dans les registres, et la distinction entre ces deux entités repose sur certains examens complémentaires non réalisés systématiquement. Une étude récente montre qu'après un suivi moyen de 15 ans, 8 % des patients porteurs de MGUS développent une hémopathie maligne, et le risque de transformation des MGUS est évalué à 1 % par an.

En 2005, avec 4 516 nouveaux cas estimés en 2005, dont 54 % survenant chez l'homme, le myélome multiple des os et les maladies immunoprolifératives se situent au 16<sup>e</sup> rang des cancers et représentent 1,4 % de l'ensemble des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 4,6 chez l'homme et 2,9 chez la femme. Le myélome est très rarement observé avant 40 ans et son incidence augmente avec l'âge chez l'homme et chez la femme.

Le myélome multiple se situe au 15<sup>e</sup> rang des décès par cancer, et représente 1,9 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont respectivement de 2,3 et de 1,6, chez l'homme et chez la femme.

L'estimation pour 2011 est donnée dans le tableau 6.I.

**Tableau 6.1 : Projection de l'incidence du myélome multiple et mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et InCa 2011)**

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
3 210	5,3	1 588	2,3	2 720	3,5	1 455	1,4

Taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

Selon les données de Globocan 2008<sup>33</sup>, portant sur 20 régions du monde, les taux d'incidence du myélome multiple pour 100 000 personnes-années, standardisés pour l'âge et sur la population mondiale sont estimés à 1,5 pour les 2 sexes, et pour l'homme et la femme sont estimés respectivement de 1,7 et 1,3 ce qui représente 0,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers estimés (Ferlay et coll., 2010). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées (Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande, Europe) et se situent entre 3,0 et 3,9. Les taux les plus faibles sont observés dans les régions en voie de développement (0,8).

En 2008, le nombre de morts a été estimé à 72 000 soit environ 1 % de l'ensemble des mortalités dues à des cancers. Le taux de mortalité pour les deux sexes est estimé à 1,0 pour 100 000 personnes années ; il est légèrement plus élevé chez l'homme (1,2 *versus* 0,9). Les taux de mortalité les plus élevés sont observés dans les pays les plus développés (entre 1,7 et 2,1).

## Exposition professionnelle aux pesticides et myélome multiple

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et myélomes multiples sont nettement moins nombreuses que celles concernant les lymphomes non hodgkiniens ou les leucémies.

L'analyse des données sera articulée de la façon suivante : la synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet fera l'objet de la première partie. Seront abordés ensuite les résultats de cohortes concernant l'association entre une exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble et le risque de myélomes multiples. Dans une troisième partie, les résultats seront présentés par familles chimiques. Il s'agira essentiellement de données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*. L'analyse ne portera pas sur les études cas-témoins.

## Méta-analyses

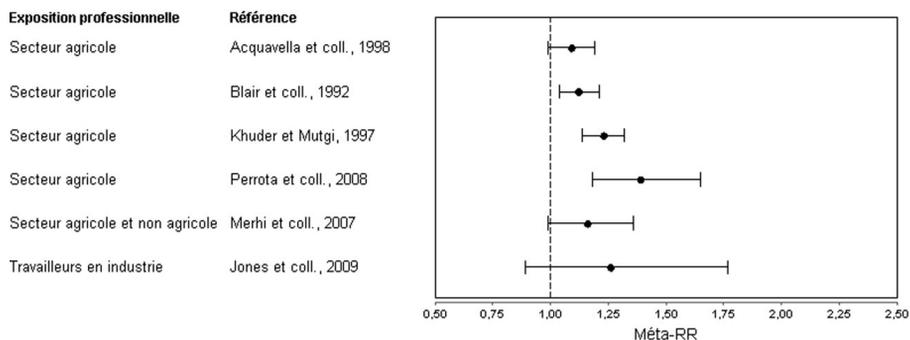
La littérature épidémiologique portant sur les risques de myélomes multiples en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides a été revue de façon systématique par plusieurs auteurs qui ont réalisé des méta-analyses. Entre 1992 et 2009, six méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Merhi et coll., 2007 ; Perrotta et coll., 2008 ; Jones et coll., 2009) (tableau 6.II). Parmi elles, deux portent spécifiquement sur les myélomes multiples (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), une sur les cancers hématopoïétiques (Merhi et coll., 2007) et trois portent sur l'ensemble des cancers mais présentent également les résultats pour chaque type de cancer individuellement (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses vont de 2 à 32 et ont été publiées entre 1970 et 2007 (tableau 6.II). En se référant aux types d'activités professionnelles considérés, quatre méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Perrotta et coll., 2008), une concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) et une se rapporte à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole (Merhi et coll., 2007). Les résultats de ces méta-analyses (valeurs combinées des estimateurs de risque et intervalles de confiance à 95 %) sont repris dans la figure 6.1.

Dans l'ensemble, toutes montrent une augmentation de risque de survenue de myélomes multiples allant de 9 % à 39 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale. Sur les quatre méta-analyses portant sur des agriculteurs, cette augmentation de risque atteint un niveau de significativité statistique dans trois (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), l'augmentation est à la limite de la significativité statistique pour la quatrième (Acquavella et coll., 1998) ainsi que pour celle portant sur des travailleurs dans le secteur agricole et non-agricole (Merhi et coll., 2007). L'augmentation n'est pas significative dans la méta-analyse concernant l'exposition de travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009).

Rappelons que ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes dans la mesure où Acquavella et coll. (1998) ont réactualisé la méta-analyse de Blair et coll. (1992) et, par ailleurs, un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

Les plus fortes augmentations significatives de risque ont été observées dans la méta-analyse de Perrotta et coll. (2008) pour les agriculteurs ayant travaillé au moins 10 ans dans une ferme ainsi que pour ceux qui ont été exposés au DDT. Concernant d'autres familles chimiques de pesticides, une augmentation non significative du risque de myélomes multiples a été rapportée par

Jones et coll. (2009) chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides pris dans leur ensemble alors qu'un degré de significativité statistique a été atteint dans une étude individuelle mentionnée dans la méta-analyse de Perrotta et coll. (2008).



**Figure 6.1 : Résultats des méta-analyses sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les myélomes multiples (méta-RR et intervalle de confiance à 95 %)**

La plupart des auteurs ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Plusieurs regroupements d'études ont été réalisés afin d'essayer d'en identifier la (les) cause(s). Selon Perrotta et coll. (2008), les principales sources d'hétérogénéité seraient le *design* de l'étude, l'ajustement des estimateurs des études individuelles selon le niveau d'éducation et les différentes techniques agricoles (« *farming techniques* »), les pesticides utilisés à travers le monde et selon les décennies. Une analyse des données de l'ensemble des méta-analyses selon le type d'enquête épidémiologique n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation de risque liée plus spécifiquement aux études cas-témoins par rapport aux études de cohortes. En effet, des résultats discordants ont été rapportés : sur les 4 méta-analyses ayant combiné des études de cohortes, 2 ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008) alors que les 2 autres non (Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Il en va presque de même pour les études cas-témoins : 2 méta-analyses ont montré une augmentation significative du risque (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), un auteur n'a pas mis en évidence une telle augmentation (Acquavella et coll., 1998) et un auteur a montré une augmentation à la limite de la significativité statistique (Merhi et coll., 2007). Les regroupements d'études PMR (*Proportional Mortality Ratio*) et de celles se basant sur des certificats de décès ont toutes montré une augmentation significative du risque de développer un myélome multiple (Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Perrotta et coll., 2008).

En résumé, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de myélomes multiples ont globalement rapporté une augmentation du risque. Un degré de significativité statistique a été atteint pour 3 d'entre-elles sur les 6, pour 2 méta-analyses les résultats étaient à la limite de la significativité statistique et pour la dernière, il n'y avait pas de significativité statistique. Une certaine cohérence a pu être observée entre les résultats des méta-analyses portant sur les agriculteurs. En revanche, il n'en va pas de même pour les résultats présentés selon le type d'étude épidémiologique (cas-témoins, cohortes). Par ailleurs, l'hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques mise en évidence par plusieurs auteurs requière une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

### Études de cohortes : pesticides tous types confondus

Dans la présente section, seuls seront repris les résultats des enquêtes de cohorte ayant étudié la relation entre l'exposition aux pesticides tous types confondus et les myélomes multiples. Les cohortes focalisant sur un (des) type(s) ou famille(s) spécifique(s) de pesticide seront analysées dans les sections suivantes.

#### *Agricultural Health Study (AHS)*

Les valeurs d'incidence et de mortalité des myélomes multiples observées au sein de l'importante cohorte prospective nord-américaine AHS sont reprises dans le tableau 6.III.

L'incidence est augmentée sans atteindre de degré de significativité chez les applicateurs exploitants agricoles exposés aux pesticides dans leur ensemble (Alavanja et coll., 2005 ; Koutros et coll., 2010). Une stratification par État (Iowa et Caroline du Nord) met en évidence une augmentation significative du risque de myélomes multiples chez ces applicateurs en Caroline du Nord alors que cette augmentation reste non significative pour l'État de l'Iowa (Koutros et coll., 2010). Pour les conjoints des applicateurs exploitants agricoles pris dans leur ensemble, une diminution (non significative) de risque a été rapportée lors de la dernière réévaluation des données de même que dans la sous-cohorte de Caroline du Nord (Koutros et coll., 2010).

Des calculs de ratios d'incidence standardisée relatifs (rSIR) ont été effectués afin de tenir compte du déficit observé pour l'ensemble des cancers dans l'AHS (Koutros et coll., 2010). Des valeurs de rSIR supérieures à celles des SIR ont été observées : chez les applicateurs exploitants agricoles, l'augmentation, non significative pour le SIR, devient significative pour le rSIR et chez les conjoints, la diminution non significative du SIR se transforme en une augmentation non significative pour le rSIR.

Les taux de mortalité dus aux myélomes multiples suivent la même tendance que les taux d'incidence avec un SMR augmenté de façon non significative chez les applicateurs de pesticides exploitants agricoles et diminué de manière non significative chez leurs conjoints. L'augmentation de mortalité devient statistiquement significative quand elle est exprimée sous forme de rSMR chez les applicateurs exploitants agricoles et la diminution (non significative) de mortalité observée chez les conjoints pour le SMR se transforme en une augmentation (non significative) quand les résultats sont exprimés en rSMR (Waggoner et coll., 2011).

### ***Cohortes autres que l'AHS***

Les enquêtes épidémiologiques autres que celles de l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et les myélomes multiples sont reprises dans le tableau 6.IV. Cette liste n'est pas exhaustive : afin d'éviter autant que possible toute redondance entre les études, pour chaque localisation géographique et pour un même groupe d'exposition, n'ont été retenues que les études les plus récentes ou les plus complètes. Quinze études ont ainsi été sélectionnées : 8 études européennes, 3 études issues d'Amérique du Nord et 4 d'autres parties du monde (Australie, Amérique Centrale).

La plus importante étude européenne est celle de Pukkala et coll. (2009) qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de 5 pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude a montré une augmentation significative, modeste mais consistante, de l'incidence de myélomes multiples chez les agriculteurs, pour les deux sexes et pour tous les pays nordiques, excepté le Danemark. Une légère augmentation significative du risque de myélomes multiples a également été observée chez les hommes pratiquant le métier de jardinier. En France, un risque significativement augmenté de décès par suite de myélomes multiples de 59 % a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles (Viel et Richardson, 1993). En Grande-Bretagne, chez les utilisatrices de pesticides à usage agricole, des risques significativement accrus de mortalité et d'incidence ont été rapportés mais avec des intervalles de confiance très larges (Frost et coll., 2011). Dans cette étude, des valeurs d'incidence significativement augmentées ont également été observées pour les hommes ainsi que pour les deux sexes confondus. À l'inverse, deux études d'Amérique du Nord sur les 3 sélectionnées montrent une diminution statistiquement significative du risque de mortalité chez des agriculteurs (Semenciw et coll., 1994) et chez des applicateurs aériens de pesticides par rapport au risque observé chez des instructeurs (Cantor et Silberman, 1999). Des diminutions non significatives de risque de myélomes multiples ont été observées dans les deux des quatre études émanant d'Italie du Nord (Bucci et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005). En Italie Centrale, une augmentation non significative de risque a été rapportée chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence dans la Province de Rome

(Figa-Talamanca et coll., 1993) ainsi que chez les utilisateurs de pesticides (hommes ; hommes et femmes combinés) de la Province de Viterbo possédant une licence (Sperati et coll., 1999). Dans une étude Irlandaise, l'exposition aux pesticides n'a pas modifié significativement les risques de mortalité : des diminutions de risque ont été rapportées chez des agriculteurs et autres travailleurs agricoles (hommes ; deux sexes confondus) alors qu'une légère augmentation de risque a été rapportée chez les femmes (Dean, 1994). Des tendances inverses ont été rapportées pour les 2 études du Costa Rica (augmentation non significative de l'incidence dans l'étude de Wesseling et coll., 1996 et diminution non significative de la mortalité dans l'étude de Hofmann et coll., 2006). Les deux études australiennes ont montré une diminution non significative de l'incidence de myélomes multiples chez des travailleurs exposés aux pesticides dans le cadre d'une campagne de lutte contre les tiques ou autres (Beard et coll., 2003 ; MacFarlane et coll., 2010).

En résumé, il est très difficile de conclure quant à l'existence ou non d'une relation entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et la survenue de myélomes multiples sur la base du peu de cohérence entre les résultats observés. Néanmoins, les résultats les plus préoccupants sont, en Amérique du Nord, des augmentations significatives des ratios d'incidence (41 %) et de mortalité (89 %) standardisés relatifs observées chez les applicateurs de pesticides. En Europe, des augmentations significatives de l'incidence de myélomes multiples sont rapportées chez les agriculteurs des pays nordiques. On note une consistance des résultats au sein de cette large étude pour les deux sexes et pour 4 des 5 pays étudiés.

## Exposition aux familles ou substances actives de pesticides

### Organochlorés

Peu d'études ont rapporté des données sur le lien entre exposition aux organochlorés (par exemple : aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, taxophène) et les myélomes multiples (tableau 6.V).

### *Travailleurs en industrie*

Plusieurs cohortes de travailleurs dans des industries dont cinq sont situées aux États-Unis (production de chlordane, heptachlore, endrine, aldrine, dieldrine, DDT), une aux Pays-Bas (production d'aldrine, dieldrine, endrin) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés) ont été suivies mais très peu d'entre elles rapportent des cas de myélomes multiples. La dernière mise à jour du suivi de la cohorte de travailleurs dans une industrie

de production et de formulation d'aldrine et dieldrine aux Pays-Bas a montré une augmentation non significative du risque de myélomes multiples fondée sur 2 cas. Un cas a été observé pour les expositions les plus fortes (« intake » de 750 mg) et l'autre pour les expositions les plus faibles (« intake » de 270 mg) d'après des dosages sanguins. Et, de même, un cas a été observé parmi les travailleurs occupant les postes pour lesquels les expositions ont été estimées comme étant les plus fortes (opérateurs) et l'autre cas a été observé parmi les superviseurs très faiblement exposés. Il n'y a donc pas d'évidence d'une augmentation de risque de mortalité par myélomes multiples résultant d'une exposition à l'aldrine ou au dieldrine (Van Amelsvoort et coll., 2009). Deux cas de myélomes multiples ont également été rapportés par Amoateng-Adjepong et coll. (1995) dans la dernière mise à jour des données issues des industries américaines. Ces 2 cas ont été observés chez des travailleurs masculins noirs-américains pour lesquels une augmentation significative de risque est mentionnée par les auteurs. Toutefois, ceux-ci ne considèrent pas cette augmentation comme étant liée à leur activité professionnelle vu que cette activité n'est pas différente de celle des « blancs » et qu'aucun cas n'a été observé chez ces derniers. Notons également les travaux de Cohen et coll. (1998) qui observent une plus forte prévalence de MGUS et de myélomes multiples chez les populations noires suggérant une susceptibilité génétique à un événement précoce de cancérogenèse conduisant au développement d'un myélome multiple.

### ***Agriculteurs : cohorte AHS***

À notre connaissance, aucune étude issue de la cohorte prospective AHS n'a présenté de résultats sur la relation entre l'utilisation de pesticides organochlorés et l'incidence de myélomes multiples. Toutefois, une augmentation statistiquement significative de risque de prévalence de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) a été observée au sein des utilisateurs de dieldrine dans la cohorte AHS (Landgren et coll., 2009). Il est à noter que 8 % des MGUS évoluent vers un myélome multiple. L'utilisation de ce biomarqueur pourrait constituer une approche intéressante dans l'étude de facteurs étiologiques des myélomes multiples étant donné que l'exposition aux pesticides semble induire plus de cas de MGUS que de myélomes multiples (Alavanja et Bonner, 2012).

### ***Autres groupes d'exposition***

Une étude de cohorte portant sur des travailleurs de la Province de Rome ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une augmentation non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993). En Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une diminution non significative de l'incidence de myélomes multiples (Zhong et

Rafnsson, 1996). Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

En résumé, très peu d'études portent sur le lien entre l'exposition aux organochlorés et le risque de myélomes multiples. Les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas (maximum 2). Pour deux études sur les trois, une augmentation non significative du risque a été observée. Pour deux études sur trois, les organochlorés représentent une classe de pesticides mentionnée parmi d'autres auxquelles sont également exposés les travailleurs.

## **Organophosphorés**

### ***Travailleurs en industrie***

À notre connaissance, aucune cohorte de travailleurs en industrie de production ou de formulation d'organophosphorés n'a fait l'objet d'un suivi publié dans la littérature scientifique rapportant des données sur les myélomes multiples.

### ***Agriculteurs : cohorte AHS***

Parmi les différents organophosphorés ayant fait l'objet d'investigations au sein de la cohorte AHS, seule l'étude portant sur le chlorpyrifos a mentionné des cas de myélomes multiples (tableau 6.VI). Dans les catégories d'exposition les plus élevées, un risque augmenté (mais sans atteindre de significativité statistique) a été observé quelle que soit la mesure d'exposition (en jours d'exposition et en tenant compte de l'intensité) mais ce risque n'augmente pas avec l'exposition et est plus faible quand la mesure d'exposition tient compte de l'intensité (Lee et coll., 2004a).

### ***Agriculteurs : autres cohortes***

Deux cohortes ayant suivi des utilisateurs de pesticides exposés à des organophosphorés parmi d'autres pesticides en Italie et en Islande ont rapporté des risques non significativement augmentés chez les hommes en Italie et uniquement chez les femmes en Islande (Figa-Talamanca et coll., 1993 ; Zhong et Rafnsson, 1996).

En résumé, le très faible nombre d'études portant sur un lien potentiel entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de myélomes multiples ne permet pas de conclure à ce sujet. Quant ils sont augmentés, les risques ne le sont pas de manière significative et ne suivent pas une relation dose-effet.

## **Triazines/triazinones**

Une revue récente s'est intéressée aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers ( Sathiakumar et coll., 2011). Les myélomes multiples n'ont été que très peu analysés et les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas d'évidence de l'existence d'une relation entre une exposition à l'atrazine ou autres herbicides de la famille en général et les myélomes multiples. Les résultats des 3 études de cohortes sur le lien entre exposition aux triazines et myélomes multiples sont synthétisés dans le tableau 6.VII selon le groupe d'exposition.

### ***Travailleurs en industrie***

Les travailleurs de deux industries situées aux États-Unis (Alabama et Louisiane) ont été suivis et les observations ont été publiées dans 5 études de cohorte (Sathiakumar et coll., 1992 et 1996 ; Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2002 et 2003). Seule l'étude de MacLennan et coll. (2002) a mentionné l'existence de 2 cas de myélomes multiples observés dans l'industrie de Louisiane. Ce nombre était supérieur au nombre attendu (0,4) et le calcul du SIR a montré une augmentation non significative du risque de myélomes multiples sans que ces résultats n'aient été commentés par les auteurs.

### ***Agriculteurs***

À notre connaissance, seules 2 études de cohortes réalisées dans le cadre de l'AHS rapportent des données sur myélomes multiples et exposition spécifique aux triazines, et plus spécifiquement à l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004 ; Beane Freeman et coll., 2011). Ces études sont redondantes, l'une étant une réactualisation des résultats de l'autre. L'étude la plus récente n'a montré qu'une très faible augmentation (non significative) du risque de myélomes multiples pour le quartile d'exposition le plus élevé et seulement pour la mesure d'exposition exprimée en jours d'exposition au cours de la vie. Dans tous les autres cas, c'est une diminution de risque qui a été observée.

En résumé, les études épidémiologiques disponibles sont insuffisantes pour permettre de juger de l'existence d'un lien entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les myélomes multiples.

## **Chloroacétanilides**

### ***Travailleurs en industrie***

Aux États-Unis (dans l'Iowa), aucune des 3 études portant sur la mortalité et l'incidence de cancers chez des travailleurs exposés à l'alachlore dans une

industrie de production n'a rapporté de données sur les myélomes multiples (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996 et 2004).

### ***Agriculteurs : cohorte AHS***

Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de myélomes multiples est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition la plus élevée à l'alachlore sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique (intervalles de confiance très larges) (Lee et coll., 2004b). Une tendance exposition-réponse a également été mise en évidence (tableau 6.VIII). Bien que l'interprétation de ces résultats soit limitée par le faible nombre de cas, les auteurs suggèrent néanmoins une association possible entre l'application d'alachlore et les myélomes multiples. Un autre chloroacétanilide, le méto-lachlore, a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS, mais le nombre de cas observés était insuffisant pour permettre une analyse (Rusiecki et coll., 2006).

En résumé, une seule cohorte concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides présente des résultats sur les risques de myélomes multiples, ce qui est évidemment tout à fait insuffisant pour permettre de conclure.

## **Hydrocarbures halogénés**

### ***Travailleurs en industrie***

Aux États-Unis, le suivi de deux cohortes de travailleurs dans des unités de production de dibromo chloropropane (DBCP) de deux industries (*Down Chemical* et *Vesicol Chemical Corporation*) n'a pas mentionné de cas de myélomes multiples (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995).

### ***Agriculteurs : autre cohorte***

Les travailleurs exposés au DBCP dans des plantations de bananes au Costa Rica ont fait l'objet de deux études (Wesseling et coll., 1996 ; Hofmann et coll., 2006) (tableau 6.IX). La première a étudié l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Une augmentation non significative du risque de myélomes multiples chez les hommes (portant sur 6 cas) a été observée. Aucune donnée n'a été rapportée pour les myélomes multiples chez les femmes (Wesseling et coll., 1996). La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Une diminution non significative de risque a été rapportée (portant sur 8 cas) chez les hommes alors qu'aucun cas n'a été mentionné chez les femmes (Hofmann et coll., 2006).

En résumé, trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de myélomes multiples suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés.

### **Carbamates-thiocarbamates**

Il n'a pas été identifié d'étude de cohorte publiée dans la littérature scientifique et portant sur des travailleurs exposés aux carbamates, ayant développé des myélomes multiples.

### **Phénoxy herbicides : MCPA et 2,4-D**

Les préparations commerciales de phénoxy herbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzo-furanes polychlorinés (PCDFs), formés durant le processus de fabrication. L'exposition concomitante au(x) phénoxy herbicide(s), au(x) chlorophénol(s) et à leur(s) contaminant(s) présente un problème particulier de facteurs confondants potentiels et ne permet pas de distinguer leurs effets respectifs. Afin de limiter autant que possible cette confusion, l'analyse se concentrera sur les phénoxy herbicides les moins potentiellement contaminés par des PCDDs/PCDFs c'est-à-dire sur l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique (2,4-D). Dans de nombreuses études, l'exposition à un de ces deux phénoxy herbicides ne peut pas être distinguée de celle de l'autre, ce qui entraînera donc une certaine redondance.

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, a rapporté une augmentation non significative du risque de myélomes multiples sur la base des 8 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine) ou aux dioxines (SMR=1,59 ; IC 95 % [0,69-3,13]) (Kogevinas et coll., 1997).

#### ***MCPA – Travailleurs en industrie***

Les dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA proviennent d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lyngé, 1998) (tableau 6.X). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996) ni par Boers et coll. (2010). Une augmentation non significative du risque de mortalité due aux myélomes multiples a été observée par Coggon et coll. (1986). Ces auteurs n'ont pas mis en évidence de gradient exposition-réponse quand l'exposition est exprimée en grade alors qu'une très légère augmentation est observée avec

la durée d'exposition de même qu'avec le temps de latence depuis la première exposition. Lyngé (1998) a rapporté des valeurs d'incidence élevées (mais non significatives) pour les femmes (SIR=4,55 ; IC 95 % [0,6-16,4]). En revanche, la combinaison des données pour les deux sexes montre une diminution non significative de risque.

### **MCPA – Autre cohorte**

Une étude réalisée dans le Piémont chez des utilisateurs de pesticides ayant une licence d'utilisation a montré une diminution significative du risque de mortalité due aux myélomes multiples chez ces individus (Torchio et coll., 1994).

### **2,4-D – Travailleurs en industrie**

Les données émanant des études réalisées au Danemark (Lyngé, 1998) sont équivalentes à celles présentées pour le MCPA vu la co-exposition existant entre MCPA et 2,4-D au sein de ces cohortes. Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie quant à sa mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et quant à l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011) (tableau 6.XI). Une diminution (non significative) de risque de myélomes multiples a été observée dans ces deux études.

### **2,4-D – Autres cohortes**

Le suivi de 3 autres cohortes rapportant des valeurs de mortalité ou d'incidence chez différents types d'utilisateurs de pesticides au Canada, en Italie et en Islande (Ritter et coll., 1990 ; Torchio et coll., 1994 ; Zhong et Rafnsson, 1996) a montré une diminution non significative de risque de mortalité des suites de myélomes multiples dans ces cohortes à l'exception d'une forte augmentation (non significative) de risque observée chez les femmes dans l'étude de Zhong et Rafnsson (1996) (tableau 6.XI).

En résumé, les données épidémiologiques disponibles sur les deux phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) pour lesquels une contamination aux PCDDs/PCDFs est peu probable sont peu nombreuses et, pour un même agent, montrent peu de cohérence entre les résultats. Aucun effet significatif pertinent n'a été rapporté et si des tendances à l'augmentation de risque sont observées dans certains groupes d'exposition, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir conclure quant aux risques de myélomes multiples que représentent ces agents.

## **Autres (classes de) pesticides**

Il existe d'autres (classes de) pesticides ayant fait l'objet d'investigations uniquement dans l'AHS sur le risque de myélomes multiples (tableau 6.XII).

### ***Glyphosate (Roundup)***

Le fait d'avoir utilisé (*ever used*) du glyphosate augmente le risque de myélomes multiples de plus de 2 fois (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) (De Roos et coll., 2005). Cette augmentation est consistante selon l'état considéré (Iowa ou Caroline du Nord). Une observation similaire a été faite pour le tercile d'exposition le plus élevé quand elle est exprimée en journées d'utilisation cumulatives (combinant durée et fréquence). Il existe également certaines indications de l'existence d'une relation dose-réponse dans la mesure où les risques augmentent avec les expositions les plus élevées. Cependant, les auteurs de l'étude ne concluent pas à l'existence d'une association entre exposition au glyphosate et risque de myélomes multiples mais la suggèrent seulement étant donné, entre autres, que cette association disparaît quand l'exposition tient également compte de l'intensité et quand le tercile le plus bas est pris comme groupe de comparaison plutôt que l'absence d'exposition (De Roos et coll., 2005).

### ***Perméthrine***

Une augmentation significative de risque de myélomes multiples est observée pour les groupes présentant le niveau d'exposition le plus élevé, quelle que soit la catégorie d'exposition et quel que soit le groupe de comparaison (Rusiecki et coll., 2009). De plus, les tests de tendance sont statistiquement significatifs. Les auteurs ont complété leur analyse par l'utilisation d'autres métriques d'exposition (le nombre d'années d'exposition, le nombre de jours moyen d'exposition par an, un score d'intensité pour la perméthrine) et tous les résultats ont confirmé l'existence d'une relation. Néanmoins, les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus à la chance vu le nombre peu élevé de cas observés (Rusiecki et coll., 2009).

**En conclusion**, si globalement, comme en attestent les méta-analyses réalisées sur le sujet, les études tendent à mettre en évidence l'existence d'un lien entre exposition aux pesticides et myélomes multiples, trop d'imprécisions subsistent pour pouvoir le confirmer. Les données disponibles sont très nettement insuffisantes et les résultats peu consistants pour permettre une conclusion objective. Les observations émanant des cohortes d'individus exposés aux pesticides, tous types confondus, qui paraissent les plus préoccupantes proviennent de l'AHS pour les études d'Amérique du Nord et de la grande cohorte reprenant les données de 5 Pays nordiques, pour les études européennes. Dans l'étude AHS, des augmentations significatives des ratios

d'incidence (41 %) et de mortalité (89 %) standardisés relatifs chez les applicateurs exploitants agricoles de pesticides ont été rapportés. Et, dans les Pays nordiques, des augmentations significatives de l'incidence de myélomes multiples chez les agriculteurs, consistantes quel que soit le sexe ou le pays concerné (à l'exclusion du Danemark) ont été observées.

Les cohortes de travailleurs exposés principalement à une famille ou à une substance active de pesticide bien spécifique sont très nettement insuffisantes. Elles portent généralement sur un nombre de cas très limité et rendent extrêmement difficile l'étude de l'existence éventuelle d'une relation entre ce type d'exposition et les myélomes multiples. Il faut rappeler que l'incidence du myélome multiple est faible ce qui explique le peu de cas retrouvés dans les études. Ceci constitue une des limitations des analyses par substance active. Si des tendances à l'augmentation de risque ont été observées dans certaines études, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Toutefois les résultats de l'AHS suggèrent que le risque de myélomes multiples pourrait être augmenté suite à une exposition au glyphosate ou à la perméthrine mais ces observations doivent être confirmées par d'autres études. Dans leur revue, Alavanja et Bonner (2012) considèrent que l'utilisation de biomarqueurs précliniques de myélomes multiples comme le MGUS, pourrait constituer une approche très intéressante pour évaluer des hypothèses sur l'étiologie des myélomes multiples étant donné que l'exposition aux pesticides semble induire plus de cas de MGUS que de myélomes multiples.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, RIORDAN S, ANNE M, LYNCH C, COLLINS J et coll. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 728-733

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers : a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA J, DELZELL E, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

ALAVANJA MCR, BONNER MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012, **15** : 238-263

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31 (Suppl 1)** : 39-45

AMOATENG-ADJEPONG Y, SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 471-478

BEANE FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **19** : 1253-1259

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, McMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 724-730

BECHER H, FLESCHE-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BÉLOT A, VELTEN M, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, LAUNOY G, et coll. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132p

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BOERS D, PORTINGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31

BUCCI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R, et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256

BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30

BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590

CANTOR KP, SILBERMAN W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 239-247

COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALL J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454

COHEN HJ, CRAWFORD J, RAO MK, PIEPER CF, CURRIE MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998 **104** : 439-444

DEAN G. Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancer in agricultural workers in the Republic of Ireland. *J Epidemiol Community Health* 1994, **48** : 364-368

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

DURIE BG, SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975, **36** : 842-854

- FERLAY J, SHIN H-R, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008a. *Int J Cancer* 2010, **127** : 2893-2917
- FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P, BASCHERINI S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the Province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 579-583
- FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011, **61** : 303-310
- GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, et coll. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 3412-3420
- HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328
- INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)
- KALUSHKOVA A, FRYKNÄS M, LEMAIRE M, FRISTEDT C, AGARWAL P et coll. Polycomb Target Genes Are Silenced in Multiple Myeloma. *PLoS ONE* 2010, **5** : e11483
- JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, FENTY J, WARREN F, et coll. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 7-15
- KHUDER SA, MUTGI AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 510-516
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI P, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105
- LANDGREN O, KYLE RA, HOPPIN JA, BEANE FREEMAN LE, CERHAN JR, et coll. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009, **113** : 6386-6391
- LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781-1789
- LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380
- LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS N, et coll. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 300-306

LYNGE E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (Suppl 2) : 683-688

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MONACO A, SIM MR. Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 273-280

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, et coll. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003, **66** : 501-517

MERHI M, RAYNAL H, CAHUZAC E, VINSON F, CRAVEDI JP, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 1209-1226

NANNI O, RAVAIOLI A, BUCCHI L, FALCINI F, RICCI R, et coll. Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in northern Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 337-344

OLSEN GW, BODNER KM, STAFFORD BA, CARTMILL JB, GONDEK MR. Update of the mortality experience of employees with occupational exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Am J Ind Med* 1995, **28** : 399-410

PERROTTA C, STAINES A, COCCO P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol* 2008, **3** : 27

PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPAREN P, et coll. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790

RITTER L, WIGLE DT, SEMENCIW RM, WILKINS K, RIEDEL D, MAO Y. Mortality study of Canadian male farm operators: cancer mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *Med Lav* 1990, **81** : 499-505

RUSIECKI JA, DE RA, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586

SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 321-330

- SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 143-151
- SATHIAKUMAR N, MACLENNAN PA, MANDEL J, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011, **41** (suppl 1) : 1-34
- SEMENCIW RM, MORRISON HI, MORISON D, MAO Y. Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada. *Can J Public Health* 1994, **85** : 208-211
- SPERATI A, RAPITI E, SETTIMI L, QUERCIA A, TERENCEZONI B, FORASTIERE F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 142-146
- STARK AD, CHANG HG, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York State Farm Bureau members. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 155-162
- TORCHIO P, LEPORE AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L, et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191
- VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JG, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225
- VIEL J-F, RICHARDSON ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993, **37** : 771-777
- WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83
- WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131
- WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 15-24
- ZHONG Y, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1117-1124

**Tableau 6.11 : Méta-analyses réalisées sur le risque de myélomes multiples en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombre d'études <sup>a</sup>	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de myélomes multiples [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll, 1992) (mortalité)	Agriculteurs 1977-1994	22	Ensemble	1,09 [0,99-1,19]	0,001
		7	Cohortes	1,04 [0,84-1,28]	0,00001
		8	Cas-témoins	1,10 [0,90-1,33]	0,36
		7	PMR	1,13 [1,06-1,22]	0,41
Blair et coll., 1992 (mortalité)	Agriculteurs 1977-1990	12	Ensemble	1,12 [1,04-1,21]	(4,08 chi carré, p<0,05)
Khuder et Mutgi, 1997 (incidence + mortalité) <sup>b</sup>	Agriculteurs 1981-1996	32	Ensemble (cas-témoins, PMR, cohorte)	1,23 [1,14-1,32]	NR
		8	Femmes	1,23 [1,17-1,29]	
		5	Centre Etats-Unis	1,38 [1,27-1,51]	
		8	Cohortes	1,19 [1,08-1,31] <sup>c</sup>	
		19	Cas-témoins	1,27 [1,13-1,43]	
9	Certificats de décès	1,17 [1,02-1,33]			
Merhi et coll., 2007 (incidence)	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1998-2004	2	Cas-témoins	1,16 [0,99-1,36]	0,281 (pas d'hétéro)
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de production de produits pharmaceutiques 1980-2003	25	Cohortes	1,26 [0,89-1,77]	<0,001
		20	Phénoxy herbicides	1,24 [0,82-1,86]	<0,001

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombre d'études <sup>a</sup>	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de myélomes multiples [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Perrotta et coll., 2008 (incidence + mortalité) <sup>b</sup>	Agriculteurs, exposition agricole et exposition aux animaux 1970-2007	21	<b>Cas-témoins (agriculteurs)</b>	<b>1,39 [1,18-1,65]</b>	P=0,002 (hétéro)
		5	Certificats de décès	1,25 [1,03-1,52]	pas hétéro
		7	Ajustement fonction niveau d'éducation	1,28 [1,02-1,62]	pas hétéro
		5	Travail de 10 ans ou plus dans une ferme	1,87 [1,11-3,16]	p=0,021
		7	Exposition aux pesticides	1,47 [1,11-1,94]	p=0,09 (hétéro)
		2	DDT	2,19 [1,30-2,95]	
		3	Herbicides	0,97 [0,68-1,38]	
		1	Phénoxy acétiques	2,2 [1,15-4,66]	
		1	Chlorophénols	2,4 [1,00-5,90]	
		2	Éleveurs moutons	1,71 [1,25-2,33]	
		2	Éleveurs chevaux	1,72 [1,26-2,37]	
		4	Éleveurs bovins laitiers	1,59 [1,26-2,01]	
			Cohortes (dans Khuder et Mutgji, 1997 ; + celles après)	1,12 [1,09-1,16]	P=0,006 (hétéro)

<sup>a</sup> Nombre d'études mentionnées ; <sup>b</sup> Méta-analyse portant spécifiquement sur les myélomes multiples ; <sup>c</sup> Valeur calculée par Geneviève Van Maele-Fabry ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée ; PMR : *Proportional Mortality Ratio*

Tableau 6.III : Incidence des myélomes multiples et mortalité dans l'Agricultural Health Study

Référence	Exposition	Applicateurs exploitants agricoles <sup>a</sup>	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
<b>Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]</b>			
Alavanja et coll., 2005	Ensemble	1,34 [0,97-1,81]	1,13 [0,60-1,93]
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,20 [0,93-1,51]	0,94 [0,58-1,44]
		Iowa	Iowa
		1,02 [0,71-1,43]	1,10 [0,61-1,81]
		Caroline du Nord	Caroline du Nord
		<b>1,42 [1,00-1,95]</b>	0,70 [0,26-1,52]
<b>Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) [IC 95 %]<sup>b</sup></b>			
Koutros et coll., 2010	Ensemble	<b>1,41 [1,11-1,78]</b>	1,30 [0,84-2,00]
<b>Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]</b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,01 [0,76-1,33]	0,56 [0,27-1,04]
<b>Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]<sup>c</sup></b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	<b>1,89 [1,44-2,48]</b>	1,08 [0,58-2,01]

<sup>a</sup> Pour les applicateurs professionnels, aucun cas dans l'étude d'Alavanja et coll. (2005) et 1 cas sans calcul du SIR pour Koutros et coll. (2010).

<sup>b</sup> Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) = Ratio d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio d'incidence standardisé pour le site x (SIRx/SIRcancers-SIRx)

<sup>c</sup> Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) = Ratio de mortalité standardisé pour le site x divisé par le ratio de mortalité standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio de mortalité standardisé pour le site x (SMRx/SMRcancers-SMRx)

**Tableau 6.IV : Enquêtes de cohorte autres que l'Agricultural Health Study sur le lien entre exposition aux pesticides, tous types confondus, et myélomes multiples**

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Beard et coll., 2003	Australie	Travailleurs (hommes) dans la lutte contre les tiques (insecticides) : toutes les périodes, toutes les durées	?	SIR (mortalité) 0,59 [0,04-9,87]
Bucci et coll., 2004	Italie du Nord (Forlì ; Emilia Romagna)	Travailleurs agricoles + propriétaires (hommes) Travailleurs agricoles Propriétaires	39 8 31	ASMR 0,92 [0,53-1,59] ASMR 1,10 [0,47-2,58] ASMR 0,89 [0,50-1,57]
Cantor et Silberman, 1999	États-Unis	Applicateurs/instructeurs (exposés/non-exposés) (hommes)	4	Rate ratio (mortalité) <b>0,23 [0,1-0,8]</b>
Dean, 1994	Irlande	Agriculteurs et autres travailleurs agricoles Hommes + femmes Hommes Femmes	242 170 72	SMR 0,99 [0,87-1,12] SMR 0,96 [0,82-1,11] SMR 1,08 [0,84-1,37]
Figa-Talamanca et coll., 1993	Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes) Références : taux provinciaux (P), taux nationaux (N)	2	SMR (P) 1,78 [0,22-6,45] SMR (N) 1,75 [0,21-6,34]
Frost et coll., 2011	Grande-Bretagne	Utilisateurs de pesticides à usage agricole Hommes Femmes Hommes + femmes Hommes Femmes Hommes + femmes	15 2 17 31 4 35	SMR 1,28 [0,77-2,12] SMR <b>10,8 [2,70-43,2]</b> SMR 1,43 [0,83-2,29] SIR <b>1,49 [1,05-2,13]</b> SIR <b>10,9 [4,10-29,1]</b> SIR <b>1,65 [1,15-2,29]</b>
Hofmann et coll., 2006	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes) Références : taux nationaux (N), taux locaux (L)	8 8	SMR (N) 0,60 [0,26-1,18] SMR (L) 0,95 [0,41-1,87]
MacFarlane et coll., 2010	Australie	Travailleurs exposés aux pesticides (production agricole et autres productions primaires incluant les agriculteurs, travailleurs dans l'industrie chimique incluant fabrication et distribution) (hommes)	11	SIR 0,92 [0,51-1,66]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Nanni et coll., 2005	Italie du Nord (Province de Forlì)	Travailleuses agricoles + propriétaires (femmes)	27	0,66 [0,36-1,21]
		Travailleuses agricoles	2	0,36 [0,13-1,03]
		Propriétaires	25	0,71 [0,39-1,31]
Pukkala et coll., 2009	Pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège, Suède, Finlande)	<b>Agriculteurs</b>	2 870	<b>1,07 [1,03-1,11]</b>
		Hommes	570	<b>1,14 [1,05-1,24]</b>
		<b>Jardiniers</b>	701	<b>1,07 [1,00-1,16]</b>
		Hommes	608	1,05 [0,97-1,13]
		Femmes	160	<b>0,82 [0,69-0,95]</b>
Semenciw et coll., 1994	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta)	Agriculteurs (hommes)		
Sperati et coll., 1999	Italie Centrale (Province de Viterbo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques	3	1,01 [0,21-2,96]
		Hommes + femmes	3	1,54 [0,32-4,51]
		Hommes	0	/ [0,00-3,66]
		Femmes	11	1,11 [0,55-1,98]
Stark et coll., 1990	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)		
Viel et Richardson, 1993	France	Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes)	122	<b>1,59 [1,32-1,89]</b>
Wesseling et coll., 1996	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes)	6	1,21 [0,44-2,64]

ASMR : *Age Standardized Mortality Rate ratio*; SMR: ratio de mortalité standardisé; SIR: ratio d'incidence standardisé

Tableau 6. V : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>				
Dieldrine, aldrine (organochlorés)	Van Amelsvoort et coll., 2009 The Netherlands (Pernis)	Industrie de production et formulation Expositions basées sur dosages sanguins : Toutes Faibles (« intake » de 270 mg de dieldrine et aldrine) Modérées (« intake » de 540 mg) Fortes (« intake » de 750 mg)	2 1 0 1	SMR SMR SMR SMR 1,27 [0,15-4,60] 2,54 [0,06-14,14] / 16,00 [0,04-8,92]
		Assistant opérateur (expositions estimées les plus fortes) Maintenance Opérateur (expositions estimées les plus fortes) Superviseur	0 0 1 1	/ / 1,29 [0,03-7,19] 15,39 [0,39-85,7]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES</b>				
Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des organophosphorés et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993 Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes) p/r taux provinciaux p/r taux nationaux	2	SMR SMR 1,78 [0,22-6,45] 1,75[0,21-6,34]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides Cohorte totale (hommes + femmes)	1	SIR 0,96 [0,01-5,35]

SMR: ratio de mortalité standardisé; SIR: ratio d'incidence standardisé

Tableau 6.VI : Études sur le lien entre exposition aux organophosphorés et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés 0,1-8,8 8,9-24,5 24,6-56,0 ≥56,1	22 1 2 3 4	1,00 [référence] 0,29 [0,04-2,24] 0,36 [0,05-2,78] 1,28 [0,35-4,60] 1,49 [0,46-4,85] p-trend=0,643
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Non-exposés 0,1-48,9 49,0-135,9 136,0-417,6 ≥417,7	22 0 1 4 3	1,00 [référence] / 0,34 [0,04-2,68] 1,03 [0,28-3,75] 1,24 [0,32-4,75] p-trend=0,955
		Ensemble (tous les applicateurs engagés)	10	RR 0,77 [0,32-1,82]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES</b>				
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D, parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des organophosphorés et carbamates	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)  p/r taux provinciaux p/r taux nationaux	2	SMR 1,78 [0,22-6,45] SMR 1,75 [0,21-6,34]
	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides Cohorte totale – Hommes Cohorte totale – Femmes Cohorte totale – Hommes + femmes	0 1 1	/ SMR 11,11 [0,15-61,82] SMR 0,96 [0,01-5,35]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004a) : Age, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement et pesticides les plus fortement corrélés à l'utilisation du chlorpyrifos (alachlore, carbofuran, fonofos, trifluraline)

RR : risque relatif ; SMR : ratio de mortalité standardisé

Tableau 6. VII : Études sur le lien entre exposition aux triazines/triazinones et myéromes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>					
Triazines	MacLennan et coll., 2002 (incidence)	Industrie : Louisiane (Plant 2) Exposition: principalement atrazine mais aussi autres triazines	2	SIR	5 [0,61-18,05]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 >178,5 Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : 1-102 103-327 328-912 >913	7 4 5 7 6 2 7 8	RR RR RR RR RR RR RR RR	1,00 [référence] 0,57 [0,10-3,13] 1,19 [0,31-4,65] 1,60 [0,37-7,01] 1,00 [référence] 0,71 [0,12-4,30] 1,85 [0,42-8,24] 2,17 [0,45-10,32]
Atrazine	Beane Freeman et coll., 2011 <sup>a</sup> (incidence) (réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) : 1-20 21-56 57-178,5 >178,5 Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Quartile 1 Quartile 2 Quartile 3 Quartile 4	14 9 13 13 13 10 14 12	RR RR RR RR RR RR RR RR	1,00 [référence] 0,71 [0,31-1,64] 0,83 [0,38-1,79] 1,04 [0,47-2,29] 1,00 [référence] 0,71 [0,31-1,63] 0,98 [0,45-2,10] 0,79 [0,35-1,76]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Rusiecki et coll. (2004) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, résidence dans une ferme, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine (dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuronethyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)

Beane Freeman et coll. (2011) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, état de résidence, type de licence et les pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine

SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif

**Tableau 6. VIII : Études sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et myélomes multiples selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Alachlore	Lee et coll., 2004b <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles)			
		0,1-19,9	3	1,00 [référence]	
		20-56	1	0,48 [0,04-5,47]	
		56,1-116	2	1,53 [0,20-11,8]	
		≥116,1	5	2,99 [0,47-19,0] p-trend=0,14	
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		<101,9	3	1,00 [référence]	
		102,0-253,1	2	2,22 [0,29-16,9]	
		253,2-710,4	1	1,12 [0,09-14,4]	
		≥710,5	5	5,66 [0,70-45,7] p-trend=0,13	
Exposés	11	1,04 [0,52-1,87]			
Non-exposés	11	1,30 [0,65-2,33]			
Exposés/non-exposés		0,93 [0,30-2,84]			

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :  
 Lee et coll. (2004b) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, année d'engagement, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'alachlore (atrazine, cyanazine, métochlor, trifluraline, 2,4-D)  
 SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif

**Tableau 6.IX : Études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et myélomes multiples selon le groupe d'exposition**

Pesticides	Références	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES</b>				
DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes		
		Hommes	6	SIR 1,21 (0,44-2,64)
		Femmes	<5	NR
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2006	Travailleurs dans des plantations de bananes		
		Référence – population nationale :	8	SMR 0,60 [0,26-1,18]
		Hommes	0	SMR /
		Femmes		
		Référence – population locale :	8	SMR 0,95 [0,41-1,87]
		Hommes	0	SMR /
		Femmes		

SIR : ratio d'incidence standardisé ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; NR : non rapporté

Tableau 6.X : Études sur le lien entre exposition au MCPA et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE</b>				
MCPA	Coggon et coll., 1986 Cohorte rétrospective Royaume-Uni	Travailleurs (hommes) dans une industrie de manufacturing, formulation et application de MCPA et autres phénoxy 2 groupes témoins : national (N), national avec facteur correctif rural (R)  Ensemble : N Ensemble : R	5 5	1,62 [0,53-3,77] 1,62 [0,53-3,78]
		Selon le grade d'exposition potentielle : Background (N) Faible Forte	1 2 2	0,90 [0,02-5,01] 2,15 [0,26-7,76] 1,91 [0,23-6,90]
		Selon la durée de l'exposition : <1 mois (N) 1-6 mois >6 mois	0 1 3	/ 1,45 [0,04-8,08] 2,71 [0,56-7,91]
		Temps de latence depuis la première exposition : 0 an (N) 5 ans 10 ans	4 4 4	2,02 [0,55-5,17] 2,09 [0,03-5,35] 2,25 [0,61-5,76]
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCPP (2,4,5-T en très petites quantités)	Lyngé, 1998 Danemark	Travailleurs dans 2 manufactures de phénoxy Hommes Femmes Hommes + femmes	0 2 2	/ 4,55 [0,60-16,4] 0,86 [0,10-3,10]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Herbicides chlorophénolés, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides (hommes) ayant une licence (agriculteurs) (référence provinciale)	5	<b>0,42 [0,14-0,99]</b>

SIR : ratio d'incidence standardisé ; SMR : ratio de mortalité standardisé

Tableau 6.XI : Études sur le lien entre exposition au 2,4-D et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE</b>				
2,4-D (chlorophénoxy herbicide)	Burns et coll., 2001 Cohorte rétrospective États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de manufacturing et production ( <i>Down Chemical Company</i> )		
		Ensemble ≥20 ans depuis le recrutement	1 1	SMR SMR 0,80 [0,02-4,46] 0,84 [0,02-4,69]
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de manufacturing, formulation et production		
		Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » :		
		Cohorte 1 : cohorte entière Cohorte 2 Cohorte 3 : la plus restrictive	2 2 2	SIR SIR SIR 0,57 [0,06-2,05] 0,63 [0,07-2,28] 0,79 [0,09-2,87]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Herbicides Principalement 2,4-D ?	Ritter et coll., 1990 Canada (Saskatchewan)	Exploitants agricoles (hommes) dont environ 50 % ont rapporté avoir « pulvérisé » des herbicides	138	SMR 0,88 [0,74-1,04]
		Utilisateurs de pesticides ayant une licence (agriculteurs) (hommes) (référence provinciale)	5	SMR <b>0,42 [0,14-0,99]</b>
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rainsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides		
		Cohorte totale – Hommes	0	SIR /
		Cohorte totale – Femmes	1	SIR 11,11 [0,15-61,82]
		Cohorte totale – Hommes + femmes	1	SIR 0,96 [0,01-5,35]

SIR : ratio d'incidence standardisé ; SMR : ratio de mortalité standardisé

**Tableau 6.XII : Études sur le lien entre exposition à des pesticides spécifiques uniquement explorés dans l'Agricultural Health Study et myéiomes multiples**

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Glyphosate (Roundup)	De Roos et coll., 2005 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :		
		1-20	8	1,00 [référence]
		21-56 57-2 678	5 6	1,1 [0,4-3,5] 1,9 [0,6-6,3] p-trend=0,27
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0,1-79,5	5	1,00 [référence]
		79,6-337,1 337,2-18 241	6 8	1,2 [0,4-3,8] 2,1 [0,6-7,0] p-trend=0,17
Permétrine (pyréthrinolide)	Rusiecki et coll., 2009 (incidence)	Exposés par rapport à non exposés (« ever used »)	32	2,6 [0,7-9,4]
		Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	29	1,00 [référence]
		T1	3	1,21 [0,37-3,99]
		T2	2	1,02 [0,24-4,31]
		T3	10	<b>5,72 [2,76-11,87]</b> p-trend <0,01
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
0	29	1,00 [référence]		
T1	2	0,92 [0,22-3,85]		
T2	3	1,55 [0,47-5,12]		
T3	10	<b>5,01 [2,41-10,42]</b> p-trend <0,01		

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

Rusiecki et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer

RR : risque relatif ; T1 : 1<sup>er</sup> tercile, T2 : 2<sup>e</sup> tercile, T3 : 3<sup>e</sup> tercile

# 7

## Maladie de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération lymphoïde, appartenant à la grande catégorie des lymphomes depuis la nouvelle classification des maladies hématologiques (Jaffe et coll., 2001). Il représente environ 30 % de tous les lymphomes. Cette hémopathie maligne est caractérisée par la présence d'un petit nombre de cellules tumorales issues des lymphocytes B (cellules de Reed-Sternberg) au sein d'une réaction tissulaire abondante (lymphocytes T, histiocytes, polynucléaires éosinophiles...) pouvant s'accompagner de fibrose. La distribution est bimodale en fonction de l'âge avec un âge médian de 27 ans et 2 pics (adolescents et jeunes adultes : 15-35 ans ; et sujets plus âgés : >50 ans).

### Classification et diagnostic

Selon la classification OMS 2008 (Swerdlow et coll., 2008) on distingue deux catégories : le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (5 % des lymphomes hodgkiniens ; lymphome B d'origine folliculaire) et le lymphome hodgkinien classique dont on distingue 4 entités (le sous-type scléronodulaire : 70 % des LH, le sous-type riche en lymphocytes : 5 % des LH, le sous-type à cellularité mixte : 20-25 % des LH et le sous-type en déplétion lymphocytaire : 5 % des LH).

Les circonstances de découverte sont dans 80 % des cas, la présence d'une adénopathie périphérique cervicale, le plus souvent susclaviculaire. Dans 10 % des cas, des adénopathies médiastinales sont découvertes sur une radio thoracique systématique ou à l'occasion de signe de compression (toux, dyspnée, douleur...) ; enfin dans 10 % des cas, les signes d'appel sont une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement. Le diagnostic est histologique. Un bilan d'extension doit être pratiqué pour définir le stade de la maladie. Selon la classification d'Ann Harbor modifiée, le stade I est caractérisé par l'atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ; le stade II, atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un même côté du diaphragme ; le stade III, atteinte sus et sous diaphragmatique et au stade IV, atteinte extraganglionnaire à distance d'une aire ganglionnaire atteinte, foie, moelle... (EMC, 2004).

Le pronostic dépend principalement du stade, plus que du type histologique : le stade I a un très bon pronostic (80 % de survie à 10 ans) ; le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire et le LH classique sous-type scléronodulaire sont de bon pronostic.

## Étiologie et facteurs de risque

Un facteur infectieux a été suggéré. Des antécédents de mononucléose infectieuse augmentent de 2 à 13 fois le risque d'apparition. Le génome du virus d'Epstein-Barr (EBV) est retrouvé dans 20 à 80 % des cellules de Sternberg, principalement chez les sujets jeunes, les sous-types à cellularité mixte et les cas familiaux. Le risque de LH est majoré de 5 à 8 fois chez les sujets positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Chez ces patients, l'association avec l'EBV est quasi constante (Küppers 2009). Cependant, l'incidence des lymphomes non hodgkinien est supérieure à celle des LH chez les patients infectés par le VIH.

Aucun autre facteur environnemental n'a été démontré de façon certaine. L'exposition à des pesticides domestiques (insecticides) au cours de la grossesse serait un facteur de risque pour l'enfant (risque doublé), sauf pour le lymphome hodgkinien de type sclérose nodulaire (Rudant et coll., 2007).

Il existe une prédisposition génétique comme le montre certains cas familiaux (environ 1 % des cas) et un risque augmenté mais inconstant chez les jumeaux homozygotes.

## Incidence et mortalité

En France, avec 1 544 cas estimés en 2005, dont 51 % survenant chez l'homme, le lymphome de Hodgkin se situe au 24<sup>e</sup> rang des cancers<sup>1</sup>. Il représente 0,5 % de l'ensemble des cancers incidents et se situe, par sa fréquence au 20<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 21<sup>e</sup> rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés (sur l'âge de la population mondiale) sont de 2,3 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,5 pour 100 000 personnes-années chez la femme. Le *sex-ratio* est de 0,92.

Ce cancer se situe au 24<sup>e</sup> rang des décès par cancer et représente 0,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés (sur l'âge de la population mondiale) sont respectivement de 0,3 pour 100 000 personnes-années et 0,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et chez la femme<sup>1</sup>.

**Tableau 7.1 : Projection de l'incidence et de la mortalité de la maladie de Hodgkin chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France d'après InVS et InCA, 2011**

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
920	2,6	171	0,4	919	3,1	123	0,2

Taux standardisés sur l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes-années

Entre 1980 et 2005, l'incidence baisse chez l'homme mais augmente dans les années récentes chez la femme. Cette augmentation d'incidence chez la femme est d'une grande variabilité selon les registres et doit être interprétée avec prudence. Dans les années précédant 2000, la baisse d'incidence observée pourrait être due, en partie, au changement de classification qui place les formes nodulaires à prédominance lymphocytaire dans les LNH. Les projections pour 2011 ne prévoient pas de changement de tendance pour l'évolution de l'incidence. La mortalité baisse pour les deux sexes, probablement en raison des améliorations thérapeutiques (Bélot et coll., 2008).

Selon les données de Globocan 2008<sup>34</sup>, portant sur 20 régions du monde, les taux d'incidence de la maladie de Hodgkin pour 100 000 personnes-années, standardisés pour l'âge et sur la population mondiale sont estimés à 1,2 pour 100 000 et 0,8 pour 100 000 respectivement pour l'homme et la femme, ce qui représente 0,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers estimés (Ferlay et coll., 2010). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées (Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande, Europe), entre 2,1 pour 100 000 et 2,4 pour 100 000. Les taux les plus faibles (0,7) sont observés dans les régions en voie de développement. La stabilité de l'incidence, voire sa baisse comme observée en France, se retrouve ailleurs dans le monde. Mais, la réalité est plus complexe, en particulier dans les pays du Nord de l'Europe, où une diminution de l'incidence est observée chez l'homme et pas chez la femme, avec en parallèle une augmentation chez les jeunes (Hjalgrim et coll., 2001).

En 2008, le nombre de morts a été estimé à 30 000 soit environ 0,4 % de l'ensemble des mortalités dues à des cancers. Le taux de mortalité est estimé à 0,4 ; il est plus élevé chez l'homme (0,6 pour 100 000 *versus* 0,3 pour 100 000). Les taux de mortalité les plus élevés sont observés dans les pays les plus développés (entre 1,7 pour 100 000 et 2,1 pour 100 000).

34. Globocan 2008 : <http://globocan.iarc.fr/>

## Exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Hodgkin

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et maladie de Hodgkin sont très peu nombreuses par rapport à d'autres pathologies lymphohématopoïétiques comme les leucémies ou le lymphome non-hodgkinien.

L'analyse sera articulée de la façon suivante : la synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet fera l'objet de la première partie. Seront abordés ensuite les résultats de cohortes concernant l'association entre une exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble et le risque de maladie de Hodgkin. Dans une troisième partie, les résultats seront présentés par familles chimiques. Il s'agira essentiellement de données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*. L'analyse ne portera pas sur les études cas-témoins.

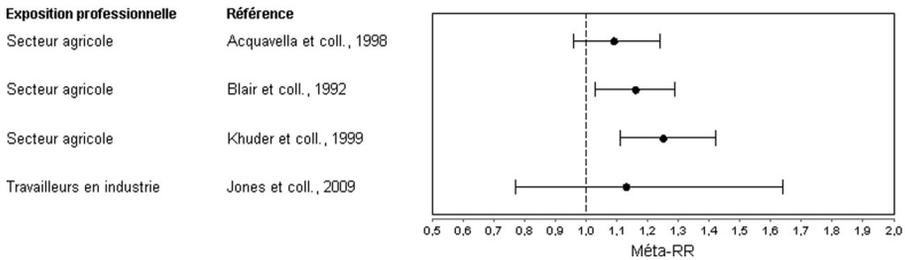
### Méta-analyses

Entre 1992 et 2009, 4 méta-analyses incluant des données sur la maladie de Hodgkin et l'exposition professionnelle aux pesticides ont été publiées par des équipes différentes (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1999 ; Jones et coll., 2009) (tableau 7.II). Parmi elles, une seule étude porte spécifiquement sur la maladie de Hodgkin (Khuder et coll., 1999), les trois autres portent sur l'ensemble des cancers avec une analyse pour chaque type de cancer (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses varie de 12 à 30 et ont été publiées entre 1980 et 2003 (tableau 7.II). Selon l'activité professionnelle considérée, 3 méta-analyses portent sur une exposition en milieu agricole (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1999), et une concerne l'exposition en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009). Les résultats de ces méta-analyses (valeurs combinées des estimateurs de risque et intervalles de confiance à 95 %) sont repris dans la figure 7.1.

Les résultats de ces méta-analyses ne sont que partiellement concordants : toutes soulignent un excès de risque de survenue de maladie de Hodgkin allant de 9 % à 25 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale, cette augmentation de risque atteint un niveau de significativité statistique dans 2 méta-analyses sur les 4 (Blair et coll., 1992 ; Khuder et coll., 1999).

Rappelons que ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes : Acquavella et coll. (1998) ont réactualisé la méta-analyse de Blair et coll. (1992) et un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour la combinaison des études cas-témoins portant sur les agriculteurs (Khuder et coll., 1999) avec un excès de risque de survenue de maladie de Hodgkin de 53 %. Concernant des familles chimiques de pesticides, seule une méta-analyse présente des données pour les phénoxy herbicides (Jones et coll., 2009). Une augmentation non significative du risque de maladie de Hodgkin a été rapportée chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides pris dans leur ensemble.



**Figure 7.1 : Résultats des méta-analyses sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Hodgkin (méta-RR et intervalle de confiance)**

La plupart des auteurs des 4 méta-analyses ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Plusieurs regroupements d'études ont été réalisés afin d'essayer d'en identifier la (les) cause(s). Les regroupements d'études selon le type d'enquête épidémiologique n'ont pas permis de mettre clairement en évidence une augmentation de risque liée plus spécifiquement à un type d'enquête par rapport aux autres. Les valeurs de risques semblent toutefois plus élevées dans le cas de regroupements d'études cas-témoins : une méta-analyse a montré une augmentation significative du risque de 53 % (IC 95 % [1,18-1,98]) (Khuder et coll., 1999) alors qu'une autre n'a pas mis en évidence une augmentation d'une telle ampleur (méta-RR=1,11 ; IC 95 % [0,88-1,41]) (Acquavella et coll., 1998). Les valeurs de PMR (*Proportional Mortality Ratio*) des études de mortalité et morbidité paraissent également légèrement plus élevées que celles des études de cohortes. Un regroupement des études selon les origines des populations étudiées a également été réalisé par Khuder et coll. (1999) : les risques observés pour les études européennes sont très similaires à ceux des études américaines, avec des augmentations significatives ou à la limite de la significativité statistique de l'ordre de 26 et 23 % respectivement. Signalons également que la combinaison des études portant sur des femmes n'a pas montré d'augmentation significative de risque (Khuder et coll., 1999).

En résumé, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de maladie de Hodgkin ont globalement rapporté une augmentation du risque mais un degré de significativité statistique n'a été atteint que pour la moitié d'entre elles. La forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

### **Études de cohortes : pesticides tous types confondus**

Dans la présente section, seuls seront repris les résultats des enquêtes de cohorte ayant étudié la relation entre l'exposition aux pesticides tous types confondus et la maladie de Hodgkin. Les cohortes focalisant sur un (des) type(s) ou famille(s) spécifique(s) de pesticides seront analysées dans les sections suivantes.

#### ***Agricultural Health Study (AHS)***

Au sein de l'importante cohorte prospective nord-américaine AHS, l'incidence de la maladie de Hodgkin observée chez les applicateurs exploitants agricoles, applicateurs professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble est diminuée sans être statistiquement différente de celle de la population générale (tableau 7.III). Les valeurs observées lors de la dernière réévaluation (Koutros et coll., 2010) incluant les données jusqu'au 31 décembre 2006 sont tout à fait comparables à celles rapportées par Alavanja et coll. (2005) incluant les données observées jusqu'en décembre 2002.

Sachant qu'un risque plus faible de cancer était observé dans l'AHS pour l'ensemble des cancers, Koutros et coll. (2010) ont voulu tenir compte de ce facteur en calculant des ratios d'incidence standardisés (SIR) relatifs (rSIR), en divisant la valeur observée pour un site déterminé par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celle de ce site. En procédant de la sorte, les valeurs de rSIR observées sont légèrement supérieures à celles des SIR et montrent une légère augmentation du risque mais sans atteindre un degré de significativité statistique (tableau 7.III).

Un taux de mortalité (SMR) dû à la maladie de Hodgkin observé au sein de l'AHS jusqu'en 2007 n'est présenté que pour les applicateurs exploitants agricoles (un cas seulement ayant été rapporté chez les conjoints) et montre une légère augmentation non significative du risque. La valeur de mortalité par maladie de Hodgkin rapportée à la mortalité pour l'ensemble des cancers sauf par maladie de Hodgkin (RSMR) a montré une augmentation plus forte que celle du SMR mais sans atteindre un degré de significativité statistique (Waggoner et coll., 2011).

### *Cohortes autres que l'AHS*

Les enquêtes épidémiologiques autres que l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et la maladie de Hodgkin sont reprises dans le tableau 7.IV. Cette liste n'est pas exhaustive et afin d'éviter autant que possible toute redondance entre les études, pour chaque localisation géographique et pour un même groupe d'exposition, n'ont été retenues que les études les plus récentes ou les plus complètes. Neuf études ont ainsi été sélectionnées : 7 études européennes et 2 études issues d'Amérique du Nord. La plus importante étude européenne est celle de Pukkala et coll. (2009) qui présente des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de 5 pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude a montré une très légère augmentation d'incidence de maladie de Hodgkin chez les agriculteurs (hommes) mais une augmentation plus forte et statistiquement significative chez les femmes agricultrices. Une augmentation non significative a été observée chez les femmes jardiniers alors qu'une diminution non significative a été observée chez les hommes. Deux études Irlandaises ont rapporté des données d'incidence et de mortalité chez des agriculteurs et autres travailleurs agricoles (Dean, 1994 ; Kelleher et coll., 1998). Les résultats de ces études ne sont pas significatifs et pourraient paraître contradictoires : alors qu'un risque augmenté d'incidence de maladie de Hodgkin chez les agriculteurs masculins a été rapporté par Kelleher et coll. (1998), une diminution de la mortalité a été observée chez les agriculteurs par Dean (1994). Chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole en Grande-Bretagne, des risques diminués de mortalité et d'incidence de maladie de Hodgkin ont été rapportés mais sans atteindre de significativité statistique (Frost et coll., 2011). Sur les 7 études européennes, 3 émanent d'Italie (Faustini et coll., 1993 ; Sperati et coll., 1999 ; Bucci et coll., 2004). Aucune de ces études n'a montré d'augmentation de risque de maladie de Hodgkin chez les travailleurs agricoles ou utilisateurs de pesticides possédant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques, des réductions non significatives de risque ayant été rapportées. Une étude sur les deux en provenance d'Amérique du Nord, a également mentionné des diminutions (non significatives) de risque de maladie de Hodgkin (Semenciw et coll., 1994). Dans l'autre étude, un risque accru de façon non significative de mortalité a été observé au sein d'une cohorte d'applicateurs de pesticides aériens (Cantor et Silberman, 1999).

En résumé, il y a très peu d'études de cohorte disponibles sur la survenue de maladie de Hodgkin par suite d'expositions aux pesticides et il est donc raisonnablement impossible de conclure quant à l'existence ou non d'une association entre les deux. Si dans la cohorte AHS (Koutros et coll., 2010 ; Waggoner et coll., 2001), les valeurs de mortalité et d'incidence relatives se voient augmentées de façon non significative, une tendance à l'augmentation de risque de maladie de Hodgkin se retrouve davantage dans les études d'incidence pour les autres études de cohortes. La seule valeur significative

rapportée est l'augmentation d'incidence observée chez les agricultrices des pays nordiques, sans toutefois qu'une telle tendance ait été observée dans les autres cohortes.

## **Exposition à des familles ou substances actives de pesticides**

La maladie de Hodgkin n'a été que très peu investiguée dans des études de cohorte ciblant des familles de pesticides ou des pesticides particuliers. Aucune donnée sur cette pathologie n'a pu être extraite des nombreuses études issues de l'AHS et ciblant des pesticides (ou familles de pesticides particuliers). Les données disponibles sont reprises dans le tableau 7.V.

Aucune donnée n'a été retrouvée dans des cohortes de travailleurs exposés principalement à des organochlorés, à des organophosphorés ou à des carbamates. Pour les triazines, seule l'étude de McLennan (2002) rapporte une absence de cas alors que 0,5 cas étaient attendus.

Un seul cas incident de maladie de Hodgkin a été rapporté suite à une exposition à l'alachlore (chloroacétanilide) chez des travailleurs dans une industrie de production dans l'Iowa (Acquavella et coll., 2004). Sur la base de ce seul cas, l'étude a rapporté une augmentation non significative de risque de maladie de Hodgkin en termes d'incidence, quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les fortes expositions). Ce cas n'appartenait pas au groupe de travailleurs potentiellement les plus exposés (au moins 5 ans d'expositions fortes/15 années au moins écoulées depuis la première exposition). Aucun cas de mortalité par suite de maladie de Hodgkin n'a été mis en évidence dans cette étude.

Les travailleurs exposés au DBCP, un hydrocarbure halogéné utilisé dans des plantations de bananes au Costa Rica, ont fait l'objet de deux études : une étude portant sur l'incidence (Wesseling et coll., 1996) et l'autre sur la mortalité de ces travailleurs (Hofmann et coll., 2006). Des résultats n'ont été rapportés pour la maladie de Hodgkin que pour les hommes, pas pour les femmes. Une augmentation non significative du risque de maladie de Hodgkin a été rapportée aussi bien pour la mortalité (nombre de cas observés : n=11) que pour l'incidence (n=9) sans qu'il y ait de tendance à l'augmentation de risque avec le nombre de mois de travail ni avec l'ancienneté de la première année de travail (Wesseling et coll., 1996).

## **Phénoxy herbicides : MCPA et 2,4-D**

Les préparations commerciales de phénoxy herbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzo-furanes polychlorinés (PCDFs), formés durant le processus de

fabrication. L'exposition concomitante au(x) phénoxy herbicide(s), au(x) chlorophénol(s) et à leur(s) contaminant(s) présente un problème particulier de facteurs confondants potentiels et ne permet pas de distinguer leurs effets respectifs. Afin de limiter autant que possible cette confusion, la présente section focalisera sur les phénoxy herbicides les moins potentiellement contaminés par des PCDDs/PCDFs c'est-à-dire sur l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique (2,4-D). Dans la plupart des études, l'exposition à un de ces deux phénoxy herbicides ne peut pas être distinguée de celle de l'autre.

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, a rapporté une diminution non significative du risque de maladie de Hodgkin sur la base du seul cas observé parmi les travailleurs non exposés aux TCDD ou aux dioxines (SMR=0,27 ; IC 95 % [0,01-1,51]) (Kogevinas et coll., 1997).

### ***Travailleurs en industrie***

Aucune des dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA provenant d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lyng et coll., 1998) n'a rapporté de cas de maladie de Hodgkin dans ces différentes cohortes si ce n'est un cas unique observé par Coggon et coll. (1986). Une augmentation non significative du risque de maladie de Hodgkin a été rapportée dans cette dernière étude. Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie pour la mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et pour l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011). Aucune de ces deux études n'a montré d'effet significatif sur le risque de maladie de Hodgkin. Une augmentation du risque est observée pour l'étude de mortalité alors que le risque pour les valeurs d'incidence se voit très faiblement diminué dans la cohorte entière.

### ***Agriculteurs et autres professionnels exposés***

Deux cohortes d'autres professionnels exposés à des phénoxy herbicides non contaminés (utilisateurs de pesticides ayant une licence d'utilisation, applicateurs employés pour le contrôle des mauvaises herbes ou employés dans une société de service d'entretien des pelouses) ont rapporté des valeurs de mortalité chez des utilisateurs en Italie et aux États-Unis/Canada. Ces études ont montré des diminutions non significatives de risque de maladie de Hodgkin : des diminutions dans deux études de mortalité (Torchio et coll., 1994 ; Zahm, 1997).

En résumé, les données épidémiologiques disponibles ciblant des pesticides particuliers sont nettement trop peu nombreuses. Elles portent sur des nombres de cas extrêmement réduits et sont donc insuffisantes pour pouvoir conclure quant aux risques de maladie de Hodgkin que pourraient représenter certains de ces agents.

**En conclusion**, la recherche d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de maladie de Hodgkin n'a généré qu'une littérature limitée. Les quatre méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de maladie de Hodgkin ont globalement rapporté une augmentation du risque mais un degré de significativité statistique n'a été atteint que pour deux d'entre elles. La forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats. Au sein de la cohorte AHS, l'incidence de la maladie de Hodgkin observée chez les applicateurs exploitants agricoles, applicateurs professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas augmentée, ou l'est légèrement mais sans être statistiquement différente de celle de la population générale. L'étude européenne qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de 5 pays nordiques (Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande) a montré une très légère augmentation d'incidence de maladie de Hodgkin chez les agriculteurs (hommes) mais une augmentation plus forte et statistiquement significative chez les femmes agricultrices. Aucune des autres études européennes n'a présenté d'augmentation de risque de maladie de Hodgkin chez les utilisateurs de pesticides et travailleurs dans le secteur agricole ou chez les agricultrices.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA J, DELZELL E, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31 (Suppl 1)** : 39-45

BECHER H, FLESCHE-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BÉLOT A, VELTEN M, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, LAUNOY G, et coll. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint Maurice, InVS, 2008 : 1-132

- BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BOERS D, PORTENGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31
- BUCCI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R, et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256
- BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001, **58**: 24-30
- BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8**: 3579-3590
- CANTOR KP, SILBERMAN W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 239-247
- COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALE J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454
- DEAN G. Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancer in agricultural workers in the Republic of Ireland. *J Epidemiol Community Health* 1994, **48** : 364-368
- EMC-Hématologie. 2004, **1** : 115-134
- FAUSTINI A, FORASTIERE F, DI BETTA L, MAGLIOLA EM, PERUCCI CA. Cohort study of mortality among farmers and agricultural workers. *Med Lav* 1993, **84** : 31-41
- FERLAY J, SHIN H-R, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008a. *Int J Cancer* 2010, **127** : 2893-2917
- FROST G, BROWN T, HARDING A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011, **61** : 303-310
- HJALGRIM H, ASKLING J, PUKKALA E, HANSEN S, MUNKSGAARD L, FRISCH M. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. *Lancet* 2001, **358** : 297-298
- HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328
- INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)
- JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. (Eds) World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 2001

JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, FENTY J, WARREN F, et coll. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 7-15

KELLEHER C, NEWELL J, MACDONAGH-WHITE C, MACHALE E, EGAN E, et coll. Incidence and occupational pattern of leukaemias, lymphomas, and testicular tumours in Western Ireland over an 11 year period. *J Epidemiol Community Health* 1998, **52** : 651-656

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA, TANO BDK. Meta-analysis of hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 436-441

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI P, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105

KÜPPERS R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009, **9** : 15-27

LYNGE E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (suppl 2) : 683-688

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, et coll. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPAREN P, et coll. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790

RUDANT J, MENEGAUX F, LEVERGER G, BARUCHEL A, NELKEN B, et coll. Household Exposure to Pesticides and Risk of Childhood Hematopoietic Malignancies: The ESCALE Study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1787-1793

SEMENCIW RM, MORRISON HI, MORISON D, MAO Y. Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada. *Can J Public Health* 1994, **85** : 208-211

SPERATI A, RAPITI E, SETTIMI L, QUERCIA A, TERENCEZONI B, FORASTIERE F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 142-146

SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, IARC, 2008

TORCHIO P, LEPORE AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191

WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83

WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131

ZAHM SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 1055-1067

**Tableau 7.II : Méta-analyses réalisées sur le risque de maladie de Hodgkin en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Référence	Populations d'étude Années de publication des études	Nombre d'études <sup>a</sup>	Type d'étude Famille chimique	Méta-risque relatif de maladie de Hodgkin [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )	
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll, 1992) (mortalité)	Agriculteurs 1980-1994	26	Ensemble	1,09 [0,96-1,24]	0,0008	
		8	Cohortes	1,04 [0,83-1,31]	0,007	
		8	Cas-témoins	1,11 [0,88-1,41]	0,33	
		10	PMR	1,12 [0,89-1,38]	0,003	
Blair et coll., 1992 (mortalité)	Agriculteurs 1980-1987	12	Ensemble	<b>1,16 [1,03-1,29]</b>	(5,53 chi carré)	
Khuder et coll., 1999 <sup>b</sup> (incidence + mortalité)	Agriculteurs 1981-1998	30	Ensemble	<b>1,25 [1,11-1,42]</b>	0,001	
		<b>Type d'études :</b>				
		13	Cas-témoins	<b>1,53 [1,18-1,98]</b>	0,014	
		10	Mortalité et morbidité	<b>1,18 [1,02-1,36]</b>	0,036	
		7	Cohortes	1,08 [0,97-1,20]	0,101	
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	<b>Pays :</b>				
		10	États-Unis	1,23 [0,99-1,53]	0,036	
		17	Europe	<b>1,26 [1,06-1,49]</b>	0,001	
		3	Autres	1,33 [0,92-1,93]	0,289	
		8	Femmes	1,08 [0,91-1,29]	NR	
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	26	Cohortes	1,13 [0,77-1,64]	<0,001	
		20	Phenoxy herbicides	1,15 [0,74-1,78]	<0,001	

<sup>a</sup> Nombre d'études mentionnées ; <sup>b</sup> Méta-analyse portant spécifiquement sur la maladie de Hodgkin ; NR : valeur non rapportée

Tableau 7.III : Incidences de la maladie de Hodgkin dans l'Agricultural Health Study

Référence	Maladie de Hodgkin	Applicateurs exploitant agricoles	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
<b>Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]</b>			
Alavanja et coll., 2005	Ensemble	0,88 [0,44-1,57] (n=11)	0,74 [0,20-1,91] (n=4)
Koutros et coll., 2010	Ensemble	0,96 [0,57-1,52] (n=18)	0,85 [0,34-1,74] (n=7)
<b>Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) [IC 95 %]<sup>a</sup></b>			
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,13 [0,71-1,79] (n=18)	1,16 [0,55-2,45] (n=7)
<b>Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]</b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,03 [0,34-2,41] (n=5)	/ (n=1)
<b>Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]<sup>b</sup></b>			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,93 [0,80-4,63] (n=5)	/ (n=5)

<sup>a</sup> Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) = Ratio d'incidence standardisé pour le site x divisé par le ratio d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio d'incidence standardisé pour le site x (SIRx/SIRcancers-SIRx)

<sup>b</sup> Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) = Ratio de mortalité standardisé pour le site x divisé par le ratio de mortalité standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio de mortalité standardisé pour le site x (SMRx/SMRcancers-SMRx)

<sup>c</sup> Pour les applicateurs professionnels, Alavanja et coll. 2005 mentionnent un SIR= 0,76 [0,10-4,21] (n=1), Koutros et coll. 2010 mentionne 1 cas sans calcul du SIR

**Tableau 7.IV : Enquêtes de cohorte autres que l'Agri-cultural Health Study sur le lien entre exposition aux pesticides, tous types confondus, et maladie de Hodgkin**

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Bucci et coll., 2004	Italie du Nord (Forlì, Emilie Romagne)	Travailleurs agricoles (hommes)	18	ASMR 0,80 [0,38-1,67]
Cantor et Silberman, 1999	États-Unis	Applicateurs de pesticides aériens (hommes)	2	Rate 1,2 [NR]
		Instructeurs (=groupe de comparaison)	1	Rate 0,6 [NR]
		Applicateurs/instructeurs (exposés/non-exposés)		Rate ratio 1,99 [0,3-14,9]
Dean, 1994	Irlande	Agriculateurs (y compris les proches) et autres travailleurs agricoles		
		Hommes + femmes	328	SMR 0,93 [0,83-1,03] (lymphoid, Hodgkin)
Faustini et coll., 1993	Italie (Aprilia)	Hommes	244	SMR 0,92 [0,81-1,04]
		Femmes	84	SMR 0,95 [0,75-1,18]
		Travailleurs agricoles	1	SMR 1,02 [0,03-5,68]
		Femmes	0	SMR /
Frost et coll., 2011	Grande-Bretagne	Hommes + femmes	1	SMR 0,91 [0,02-5,06]
		Utilisateurs de pesticides à usage agricole		
		Hommes	4	SMR 0,82 [0,31-2,20]
		Femmes	0	SMR /
Kelleher et coll., 1998	Irlande (Occidentale)	Hommes	24	SIR 0,92 [0,62-1,37]
		Femmes	0	SIR /
		Agriculateurs (hommes)	?	SIR 1,43 [0,80-2,63]
		Autres/agriculture	?	SIR 0,97 [0,05-++]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Pukkala et coll., 2009	Pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège, Suède, Finlande)	Agriculteurs :		
		Hommes	733	1,03 [0,96-1,11]
		Femmes	114	<b>1,21 [1,00-1,45]</b>
		Jardiniers :		
Semenciw et coll., 1994	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta)	Hommes	180	0,96 [0,83-1,12]
		Femmes	131	1,13 [0,95-1,34]
Sperati et coll., 1999	Italie Centrale (Province de Viterbo)	Agriculteurs (hommes)	34	0,75 [0,52-1,05]
		Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques		
		Hommes + femmes	1	0,40 [0,01-2,25]
		Hommes	0	SMR
		Femmes	1	SMR
				1,35 [0,03-7,53]

ASMR : Age Standardized Mortality Rate ratio; SMR: ratio de mortalité standardisé; SIR: ratio d'incidence standardisé; NR: non rapporté

**Tableau 7.V : Résultats des différentes études sur le lien entre exposition à des pesticides ou classes de pesticides spécifiques et maladie de Hodgkin selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE</b>				
Alachlore	Acquavella et coll., 2004 Cohorte rétrospective (mortalité, incidence) Etats-Unis (Muscatine, Iowa)	Aussi contamination par eau	1	1,43 [0,04-7,96]
		Exposition : toutes Exposition : élevées (Aucun cas rapporté pour les travailleurs avec exposition élevée durant 5 ans ou plus et avec au moins 15 ans depuis la première exposition)	1	2,00 [0,05-11,14]
2,4-D	Burns et coll., 2001 Cohorte rétrospective Etats-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de production, formulation et empaquetage ( <i>Down Chemical Company</i> )	1	1,54 [0,04-8,56]
		Ensemble ≥20 ans depuis le recrutement	1	1,70 [0,04-9,43]
2,4-D	Burns et coll., 2011 Cohorte rétrospective Etats-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de production, formulation et empaquetage ( <i>Down Chemical Company</i> )	1	0,97 [0,01-5,40]
		Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » :	1	1,05 [0,01-5,86]
		Cohorte 1 : cohorte entière Cohorte 2 : la plus restrictive Cohorte 3 : la plus restrictive	1	1,30 [0,02-7,23]
MCPA	Coggon et coll., 1986 Cohorte rétrospective Royaume-Uni	Travailleurs (hommes) dans une industrie de production, formulation et application de MCPA et autres phénoxy	1	0,28 [0,01-1,59]
		2 groupes témoins : national (N), national avec facteur correctif rural (R)	1	0,29 [0,01-1,62]
		Ensemble : N Ensemble : R	1	

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Selon le grade d'exposition potentielle :		
		Background (N)	/	
		Faible	1	SMR 1,00 [0,03-5,57]
		Forté	/	
		Selon la durée de l'exposition :		
		<1 mois (N)	/	
		1-6 mois	/	
		>6 mois	1	SMR 0,79 [0,02-4,40]
		Temps de latence depuis la première exposition :		
		0 an (N)	1	SMR 0,41 [0,01-2,28]
		5 ans	/	
		10 ans	/	
<b>TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES</b>				
DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996 Cohorte rétrospective	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes (hommes)	9	SIR 1,17 [0,54-2,23]
		Ensemble		
		Par nombre de mois de travail :		
		1-12	6	SIR 1,75 [0,64-3,81]
		13-36	2	SIR 0,76 [0,09-2,75]
		≥37	1	SIR 0,62 [0,02-3,47]
		Par première année de travail :		
		1972-1975	3	SIR 0,92 [0,19-2,67]
		1976-1979	6	SIR 1,36 [0,50-2,97]
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2004 Cohorte rétrospective	Référence – population nationale – Hommes	11	SMR 1,04 [0,52-1,87]
		Référence – population locale	11	SMR 1,17 [0,58-2,10]

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>AUTRES GROUPES D'EXPOSITION</b>				
Herbicides chlorophénols, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont - Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides (hommes) ayant une licence (agriculteurs) (référence provinciale)	11	SMR 0,95 [0,47-1,69]
2,4-D, MCPP dicamba, DCPA, + beaucoup d'autres phénoxynerbicides	Zahn, 1997 Cohorte rétrospective États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une société de service d'entretien des pelouses Tous les employés	1	SMR 0,49 [0,01-2,75]

SMR: ratio de mortalité standardisé; SIR: ratio d'incidence standardisé



## 8

## Cancers de la prostate

La très grande majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes développés au sein des acini de la glande prostatique. La présence de foyers tumoraux microscopiques au sein de la prostate adulte est extrêmement fréquente, atteignant la majorité des individus à un âge avancé. Cependant, la progression de ces lésions au sein de la prostate et leur extension au-delà de la capsule prostatique ne se produit que chez un nombre plus limité d'individus. C'est ainsi qu'on distingue des formes dites indolentes, à progression nulle ou limitée, et qui n'auront pas d'expression clinique et des formes qui auront tendance à se développer, entraînant dans un premier temps des troubles urinaires et ultérieurement des troubles osseux en lien avec la formation de métastases. La plupart des cancers de la prostate évoluent lentement avec un taux de survie, 5 ans après le diagnostic de l'ordre de 95 %. Cependant, certaines formes plus agressives évoluent et s'étendent plus rapidement.

### Incidence et mortalité

Au niveau mondial, les estimations faites pour l'année 2008 font état de 899 102 nouveaux cas de cancer de la prostate (correspondant à un taux annuel standardisé de 28 cas pour 100 000 hommes)<sup>35</sup>. Il constitue le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme après celui du poumon.

Derrière ces chiffres se cache une très grande hétérogénéité en fonction des zones géographiques. L'incidence du cancer de la prostate varie d'un facteur supérieur à 25 avec des écarts allant de 104 pour la zone couvrant l'Australie et la Nouvelle Zélande jusqu'à 4 en Asie centrale et du sud. D'une manière générale, les pays les plus développés (Europe du Nord et de l'Ouest, Amérique du Nord) présentent les incidences les plus élevées. Cela est la conséquence d'un usage très répandu du diagnostic individuel précoce combinant le dosage de l'antigène prostatique spécifique (*prostate specific antigen*, PSA) et la biopsie prostatique. Si la plupart des pays les moins développés ont une incidence plus faible, certains d'entre eux situés en Afrique subsaharienne et dans les Caraïbes présentent des taux relativement élevés.

35. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/>

Ainsi, certaines populations semblent avoir une susceptibilité accrue à développer la maladie en fonction de leurs origines ethniques. D'après les données provenant des États-Unis, les populations dites afro-américaines ont une incidence supérieure à celles des populations caucasiennes, latines ou asiatiques<sup>36</sup>. D'une manière générale, les populations originaires de l'Afrique subsaharienne et qui résident dans des pays développés, présentent les incidences les plus élevées de cancer de la prostate au monde. C'est le cas, outre des populations afro-américaines déjà citées, des populations caribéennes ou africaines résidentes au Royaume-Uni (Ben-Shlomo et coll., 2008) ou des populations antillaises (Mallick et coll., 2005).

En termes de mortalité, avec 258 133 décès, le cancer de la prostate est en 6<sup>e</sup> position des causes de décès par cancer (correspondant à un taux annuel standardisé de 7,5 décès pour 100 000 hommes). Les variations géographiques de la mortalité, d'un facteur 10, sont moindres que celles constatées pour l'incidence. Cela peut être expliqué par le fait que le recours au dosage du PSA a plus d'influence sur l'incidence que sur la mortalité. Cependant, la mortalité reste relativement élevée chez les populations originaires de l'Afrique subsaharienne suggérant une forme de gravité plus importante de la maladie.

Des projections pour l'année 2011 de l'incidence et de la mortalité par cancer de la prostate en France métropolitaine ont été produites récemment<sup>37</sup>. Ces estimations sont issues d'une modélisation des données d'incidence provenant des registres jusqu'en 2006 et des données de mortalité observées sur la France entière jusqu'en 2008. C'est ainsi que 71 220 nouveaux cas, correspondant à une incidence standardisée à l'âge de la population mondiale de 125,7 pour 100 000 hommes, ainsi que 8 685 décès, correspondant à une mortalité standardisée à l'âge de la population mondiale de 10,8 pour 100 000 hommes ont été estimés pour l'année 2011. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence entre 1980 et 2005, est de +6,3 %, ce qui représente une augmentation importante de l'incidence sur les 25 dernières années. Il est possible que l'incidence continue à croître après 2005 mais le scénario le plus probable pour la période récente (2005-2011) est une stabilisation de l'augmentation de l'incidence voire une inversion de l'évolution.

Des données sont également disponibles pour certains départements d'Outre-mer<sup>38</sup>. L'incidence standardisée à l'âge de la population mondiale pour l'année 2008 a été estimée à 177 (Martinique), 186 (Guadeloupe) et 166 (Guyane) pour 100 000 hommes. Concernant la mortalité, sur la période 2004 à 2008, 108 décès ont été enregistrés en Martinique correspondant à un taux de mortalité de 26,6 pour 100 000 hommes standardisés à l'âge de la population

---

36. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. <http://seer.cancer.gov/>

37. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite>

38. Bulletin de Veille Sanitaire. Cire Antilles Guyane. N° 8, octobre 2010

mondiale<sup>39</sup>. Sur cette même période, 98 décès ont été imputés au cancer de la prostate en Guadeloupe (taux de mortalité de 26,0) et 58 à la Réunion (taux de mortalité de 15,0).

Si l'on compare des périodes similaires où des données sont disponibles pour l'Outremer et la France métropolitaine (2003–2008), le taux d'incidence standardisé du cancer de la prostate était de 168,5 en Martinique et compris entre 107,7 et 133,1 pour 100 000 hommes pour les 11 registres Francim en métropole. Concernant la mortalité, sur la période 2004-2008, le taux standardisé (pour 100 000 hommes) était de 12,6 pour la France métropolitaine, de 26,0 pour la Guadeloupe et de 26,6 pour la Martinique. Ces données confirment le risque accru de survenue du cancer de la prostate parmi les populations originaires de l'Afrique subsaharienne.

## Diagnostic et traitement

Le diagnostic formel du cancer de la prostate est anatomopathologique. Il réside sur l'identification de cellules tumorales au sein de prostate à la suite d'une biopsie de la glande. Le diagnostic peut être fortuit sur des pièces de résection prostatique lors du traitement chirurgical de l'adénome prostatique.

Les biopsies prostatiques sont généralement motivées par un taux sérique élevé de PSA (ou par une vitesse d'évolution importante de celui-ci au cours du temps) et/ou la présence d'une anomalie palpatoire de la prostate au toucher rectal. Le PSA est une protéine normalement sécrétée par les cellules prostatiques, mais une cellule cancéreuse en sécrète généralement plus qu'une cellule normale. Le taux sanguin de PSA peut toutefois être augmenté par de très nombreux autres facteurs (le volume prostatique, les infections et/ou inflammations, les contraintes mécaniques tel que le toucher rectal). Par ailleurs, certains cancers de la prostate, généralement agressifs, peuvent se développer sans s'accompagner d'une augmentation du taux de PSA dans le sang.

Le PSA n'est ni un marqueur spécifique ni un marqueur sensible du cancer de la prostate, mais il est utile car il permet de sélectionner les hommes chez lesquels une biopsie de la prostate est indiquée. Son usage, suivi des biopsies prostatiques dans le cadre du diagnostic précoce individuel, a contribué sans nul doute à l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate au cours des dernières décennies dans de nombreux pays du monde. Le couple PSA-biopsie prostatique a permis de réduire considérablement les formes avancées de la maladie (en particulier métastatiques) à pronostic péjoratif, d'augmenter la proportion des formes curables et de contribuer à la réduction de la mortalité.

39. [http://archives.invs.sante.fr/applications/cancers/mortalite\\_outremer\\_8408/default.htm](http://archives.invs.sante.fr/applications/cancers/mortalite_outremer_8408/default.htm)

Si les avantages du couple PSA-biopsie prostatique sont indéniables lorsqu'il est employé à bon escient, des questions se posent sur son usage étendu de manière trop systématique ou dans le cadre d'un dépistage organisé au sein d'une population. En effet, l'usage du couple PSA-biopsie prostatique peut entraîner également une augmentation de détection de cancers de faible volume et bien différenciés. Ces derniers, dits latents, correspondent parfois aux formes indolentes (à progression nulle ou limitée, et qui n'auront pas d'expression clinique).

Jusqu'à récemment, face à l'identification histologique d'un cancer de la prostate, l'attitude a été de le traiter. Dans le cas des formes localisées à la glande (incluant donc les petits cancers dits latents), le traitement consistait principalement à enlever la prostate chirurgicalement (prostatectomie radicale par chirurgie ouverte, coelioscopie ou assistée par robot) soit de réaliser une radiothérapie externe, une curiethérapie voire un traitement par ultrasons. Ces traitements sont efficaces mais entraînent des effets secondaires (impuissance, incontinence, troubles digestifs) qui nuisent à la qualité de vie. Les formes avancées de la maladie nécessitent une combinaison de traitements, variables selon le degré d'extension de la tumeur, son agressivité (évaluée par le score de Gleason), l'âge et l'état général de la personne, comprenant la radiothérapie, l'hormonothérapie et la castration chimique ou chirurgicale.

Chez les patients présentant des petits cancers, l'utilisation systématique des traitements curatifs peut conduire à un sur-traitement, eu égard à leur faible évolution et aux effets secondaires potentiels de ces traitements. La surveillance active semble être une option thérapeutique satisfaisante dans cette indication. Fondée sur des critères stricts de sélection, elle consiste en une surveillance étroite des patients afin de proposer, en cas d'évolution, un traitement plus agressif sans compromettre les chances de survie.

Des études de mortalité, encore trop contradictoires quant à leurs conclusions, ont été réalisées pour évaluer les avantages et inconvénients d'un dépistage organisé. Il faut garder à l'esprit que le cancer de la prostate se caractérise généralement par une évolution lente. De ce fait, de nombreuses autres causes peuvent être à l'origine du décès, rendant ainsi peu spécifiques les causes de décès effectivement imputables au cancer lui-même.

## Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie du cancer de la prostate reste encore mal comprise. Cependant, il ne fait aucun doute que la survenue de la maladie est la résultante complexe d'interactions entre des facteurs génétiques de susceptibilité, hormonaux et environnementaux (Grönberg, 2003 ; Bostwick et coll., 2004). Un âge avancé, des antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate

et des origines africaines subsahariennes constituent à ce jour les seuls facteurs de risque établis. La connaissance des facteurs de risque modifiables de survenue de la maladie est encore imprécise. De nombreuses études ont porté sur les facteurs environnementaux en particulier nutritionnels. Bien que des hypothèses aient été émises quant aux risques d'une alimentation riche en graisses ou en produits lactés ou pauvre en antioxydants par exemple, l'utilité de recommandations nutritionnelles spécifiques pour prévenir ce type de cancer n'a pas encore été établie.

L'une des questions fortement débattue à propos de la survenue des cancers en général et de celui de la prostate en particulier est celle de la part contributive de l'environnement chimique généré par l'activité humaine. Celle-ci s'est fortement développée tant sur le plan industriel qu'agricole au cours du 20<sup>e</sup> siècle, coïncidant avec une amélioration de l'état sanitaire des populations mais également avec l'augmentation de l'incidence des pathologies tumorales et en particulier du cancer de la prostate. Mais corrélation ne veut pas dire causalité. L'augmentation de la fréquence du cancer de la prostate au cours des dernières décennies, observée principalement dans les pays développés, est expliquée en grande partie, mais pas totalement, par l'allongement de l'espérance de vie et par la diffusion, comme précédemment évoqué, du diagnostic précoce individuel à l'aide du dosage sanguin du PSA. C'est ainsi que l'influence des comportements alimentaires tout comme celle des expositions à la myriade de substances chimiques générées par l'activité humaine et dispersées dans l'environnement ne peut être exclue.

Parmi les substances chimiques incriminées, les pesticides tiennent une place particulière du fait de leur emploi universel dans des milieux non confinés tel que le secteur agricole, leur diversité d'utilisation tant dans un contexte professionnel que domestique. À cela s'ajoutent pour certains d'entre eux, des propriétés hormonales qui les font classer parmi les perturbateurs endocriniens, ce qui pour le cancer de la prostate pourrait avoir du sens du fait de la dépendance hormonale de la glande prostatique, qu'elle soit saine ou tumorale.

## Exposition aux pesticides et cancer de la prostate

### Premières observations

Les premières études menées dès la fin des années 1960 aux États-Unis consistaient en des analyses géographiques de statistiques de décès et montraient des taux de décès pour certains cancers significativement plus élevés dans les zones rurales du centre des États-Unis alors que les taux de l'ensemble des cancers étaient plus faibles. En 1992 puis en 1998, ont été publiées deux méta-analyses synthétisant la littérature épidémiologique concernant les risques de cancers

(mortalité ou incidence) chez des populations de sexe masculin résidants dans des régions rurales caractérisées par une forte activité agricole (Acquavella et coll., 1998 ; Blair et coll., 1992) (tableau 8.I). Ces deux méta-analyses, réalisées l'une par des chercheurs du *National Cancer Institute aux États-Unis* (Blair et coll., 1992) et l'autre au nom de l'industrie de production des pesticides (Acquavella et coll., 1998), convergent, à quelques exceptions près, dans leurs conclusions. Une plus faible incidence de l'ensemble des cancers (toutes localisations) est observée chez les agriculteurs, comparée à la population générale correspondant à une diminution du risque de 11 % (Blair et coll., 1992) et de 16 % (Acquavella et coll., 1998) selon les auteurs. Cette diminution du risque est expliquée par une sous-représentation de certaines localisations des cancers, en particulier poumon, œsophage, et vessie. Une diminution du risque est également observée pour des localisations telles que le foie, le colon ou le rein. À l'opposé, les deux méta-analyses soulignent de manière concordante l'excès de risque pour certaines localisations de cancers tels que celui des lèvres, estomac, cerveau, hématologiques (leucémies et myélomes) ainsi que de la prostate. Seule l'estimation du risque concernant le mélanome malin diverge selon les auteurs des deux méta-analyses.

Divers facteurs ont été avancés pour expliquer l'augmentation de certains cancers dans les populations agricoles ou rurales. Il s'agit principalement de l'exposition accrue au soleil, de certaines caractéristiques liées à l'alimentation, du contact avec des agents infectieux propres au bétail, des poussières et des fumées provenant des machines agricoles et bien évidemment l'emploi de pesticides.

Les deux méta-analyses précédemment citées soulignent un excès de risque significatif de survenue du cancer de la prostate dans les populations agricoles de 7 % (Blair et coll., 1992) et 8 % (Acquavella et coll., 1998) par rapport à la population générale. Ces résultats ont été confortés par une troisième méta-analyse portant exclusivement sur le cancer de la prostate et montrant un excès de risque significatif de 12 % dans les populations agricoles comparé à la population générale (Keller-Byrne, 1997) (tableau 8.I). Mais le fait de résider dans des régions rurales n'est pas synonyme d'utilisation de pesticides. De nombreuses études se sont penchées sur les populations utilisant effectivement des pesticides, la plupart dans un contexte professionnel.

### **Méta-analyses en milieu professionnel**

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées ces dernières années à partir des études portant sur le risque de cancer de la prostate chez des populations exposées professionnellement aux pesticides (tableau 8.I). Une première (Van Maele-Fabry et Willems, 2003) a porté sur les groupes professionnels utilisateurs de pesticides quel que soit le secteur professionnel, agricole (exploitants ou salariés agricoles, préparateurs ou applicateurs de pesticides en plein

champ...) et non agricole (employés de pépinières et de serres, agents d'entretien des pelouses, de golfs, de parcs et jardins...), et à l'exception de ceux travaillant dans des usines de production de pesticides. Globalement, les auteurs ont constaté un excès de risque significatif de cancer de la prostate de 13 %. Cependant, cet excès de risque qui subsistait, de manière significative, dans la sous-catégorie des applicateurs de pesticides, n'était plus observé parmi les exploitants agricoles. Une différence de résultats a été également observée selon les régions du monde où les études ont été réalisées, avec un risque augmenté uniquement pour celles provenant d'Amérique du Nord.

Partant des constats précédents, une méta-analyse s'est focalisée sur les études concernant le sous-groupe d'applicateurs de pesticides, ces derniers étant considérés assez logiquement comme les plus exposés parmi les professions susceptibles d'être en contact avec des pesticides (Van Maele-Fabry et Willems, 2004). Sous la dénomination d'applicateurs, les auteurs ont regroupé ceux qui appliquaient des pesticides de façon régulière : salariés agricoles, exploitants agricoles ou employés de pépinières et de serres autorisés à utiliser des pesticides ou stipulant leur utilisation ainsi que les employés des entreprises d'application de pesticides. Sur l'ensemble des études prises en considération, les auteurs montrent une association statistiquement significative entre le fait d'appliquer des pesticides et la survenue de cancer de la prostate se traduisant par un excès de risque de 12 %. En stratifiant sur la localisation géographique des études, cet excès de risque subsistait autant pour les études réalisées en Europe qu'en Amérique du Nord.

Les méta-analyses précédentes n'étaient pas suffisamment informatives pour attribuer les associations observées à un pesticide ou même à une famille de pesticides. C'est la raison pour laquelle une nouvelle méta-analyse s'est cette fois-ci focalisée sur des employés travaillant dans des usines de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2006). Considérant l'ensemble des études retenues, les auteurs ont montré un excès de risque significatif de cancer de la prostate estimé à 28 %. Tenant compte des familles chimiques de pesticides fabriqués, un risque significativement augmenté de cancer de la prostate a été constaté chez ceux qui avaient été en contact avec des herbicides de type chlorophénoxy, connus pour être contaminés avec des dioxines et des furanes (comme sous-produits de fabrication indésirables apparaissant en cours de production des chlorophénoxy ou résultant d'un accident survenu au sein de l'usine). L'exposition aux autres familles chimiques ou matières actives étudiées (chlorophénoxy non contaminés, triazines, dibromochloropropane, chloroacétanilides ou organochlorés comme l'aldrine ou la dieldrine) ne montraient pas d'association significative en dépit de risques relatifs supérieurs à 1. Les associations ont été également étudiées en regroupant les études selon la méthode d'évaluation des expositions (questionnaire, matrices emploi-exposition, mesures biologiques). Seule la combinaison des 6 études disposant de mesures biologiques d'exposition (sang, urines

ou graisses) montrait un méta-risque augmenté de cancer de la prostate de 59 %. Parmi ces études, 3 portaient sur des chlorophénoxy contaminés avec des dioxines, 2 sur des triazines et 1 sur des organochlorés (dieldrine). Ceci semble confirmer l'implication des chlorophénoxy contaminés dans l'augmentation du risque de cancer de la prostate (risque relatif significativement augmenté). Il n'est pas exclu que les triazines puissent également être impliquées (risque relatif supérieur à 1 mais non significatif) mais le faible nombre de données disponibles (2 études) requiert la plus grande prudence dans l'interprétation de ces résultats.

En résumé, les trois méta-analyses ont montré un excès de risque significatif de survenue de cancer de la prostate chez les agriculteurs (censés être des utilisateurs de pesticides) de l'ordre de 7 à 12 %. Trois méta-analyses portant sur le risque de cancer de la prostate dans des populations effectivement exposées aux pesticides dans un contexte professionnel ont montré des excès de risque significatif compris entre 12 et 28 %. Ce risque est plus important pour les applicateurs de pesticides et diffère selon les régions géographiques, le risque étant plus élevé en Amérique du Nord qu'en Europe. En milieu industriel, le risque est significativement augmenté pour une exposition aux herbicides de type chlorophénoxy quand ils sont contaminés par des dioxines.

## Études de cohortes

### *Cohorte AHS*

En 1993, a été initiée aux États-Unis une importante cohorte prospective intitulée *Agricultural Health Study* (AHS) dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord (Alavanja et coll., 1996). Constituée de 89 658 personnes, elle comprend une majorité d'exploitants agricoles disposant d'une licence les autorisant à appliquer des pesticides, des applicateurs professionnels de pesticides travaillant pour des entreprises spécialisées dans l'épandage de ces produits et les conjoints ou conjointes des exploitants.

En 2006 et après un suivi moyen de 10,8 années, les exploitants agricoles applicateurs de pesticides présentaient un excès de risque significatif de survenue du cancer de la prostate estimé à 19 %. Chez les applicateurs professionnels, dont les effectifs étaient moins nombreux, l'excès de risque de survenue du cancer de la prostate était de 28 % mais à la limite du seuil de significativité (Koutros et coll., 2010).

Une étude récente a fait le point sur les causes de décès au cours de la période 1997-2003 au sein de la cohorte AHS (Waggoner et coll., 2011). Parmi l'ensemble des applicateurs de pesticides (exploitants agricoles et applicateurs professionnels), le rapport standardisé de mortalité par cancer de la prostate

(SMR), en utilisant comme groupe de référence la population générale, a été retrouvé significativement inférieur à 1 (SMR=0,81, IC95 % [0,70-0,95]). Cependant, si le groupe de référence était constitué de l'ensemble des autres causes de décès au sein de la cohorte AHS (excluant les causes accidentelles), les applicateurs de pesticides présentaient un SMR relatif significativement supérieur à 1 (SMR=1,53, IC95 % [1,31-1,78]).

La cohorte AHS s'est attelée à recueillir des informations détaillées sur les pesticides effectivement employés par chaque participant. Une cinquantaine de matières actives différentes ont été ainsi étudiées (Alavanja et coll., 2003). Des index d'exposition ont été déterminés sur la base d'informations concernant la durée, la fréquence et l'intensité d'emploi de chaque pesticide (Dosemeci et coll., 2002). Pour certains pesticides, seule l'information relative à un usage était disponible. Dans un premier temps, portant sur un suivi entre 1993 et 1999, des analyses factorielles ont permis d'identifier un facteur regroupant l'usage d'un pesticide chloré et un âge de plus de 50 ans comme étant significativement associé à un excès de risque de cancer de la prostate (p de tendance=0,005 en tenant compte de l'index d'exposition) (Alavanja et coll., 2003). Au cours de cette première publication, et lorsque chaque pesticide a été étudié de manière indépendante, seule l'utilisation du bromure de méthyle a été retrouvée significativement associée et de manière dose-dépendante à un risque accru de survenue de cancer de la prostate. Cependant, une étude récente portant sur un plus long suivi (de 1993 à 2007) n'a pas confirmé cet excès de risque (Barry et coll., 2012a).

Par la suite, de nombreuses études des données issues de la cohorte AHS se sont centrées sur l'étude individuelle de pesticides. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.II et classés selon leur catégorie d'utilisation (herbicides, insecticides, fongicides et fumigants). L'exposition à certaines matières actives est apparue associée à des variations de risque de survenue de cancer de la prostate. L'exposition au butylate, un herbicide de la famille des thiocarbamates (Lynch et coll., 2009) est associée, quelque soit l'indicateur d'exposition ou le groupe de référence, à un risque significativement augmenté de survenue du cancer de la prostate pour les catégories d'expositions les plus élevées (Lynch et coll., 2009). L'exposition au terbufos, un insecticide organophosphoré est apparue associée à un risque augmenté, mais à la limite du seuil de significativité statistique (RR=1,53, IC 95 % [0,99-1,47]) de survenue de cancer de la prostate pour la catégorie la plus élevée d'exposition (Bonner et coll., 2010). À noter qu'une diminution du risque de survenue du cancer de la prostate a été observée pour les catégories les plus élevées d'exposition pour l'herbicide métolachlor (Rusiecki et coll., 2006).

Les analyses statistiques ont pris également en considération la présence d'antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate comme facteur d'interaction. Pour certains pesticides, seuls les hommes exposés déclarant des antécédents familiaux de cancer de la prostate et comparés aux

non exposés déclarant également des antécédents familiaux de cancer de la prostate présentaient un excès de risque significatif (tableau 8.II). Il s'agit de l'herbicide butylate (Lynch et coll., 2009) et des insecticides carbofuran (Bonner et coll., 2005), coumaphos (Christensen et coll., 2010), fonofos (Mahajan et coll., 2006a), perméthrine (Rusiecki et coll., 2009). Pour le phorate, l'interaction observée est à la limite du seuil de significativité statistique (Mahajan et coll., 2006b).

Les données relatives aux expositions aux pesticides au sein de la cohorte AHS ont été recueillies par questionnaire. Cela risque d'entraîner des biais dans l'estimation réelle des expositions. Une étude a été menée chez 84 sujets inclus dans la cohorte AHS afin d'estimer le degré de corrélation entre la mesure biologique interne à des pesticides (dosage urinaires) – suite à une période d'épandage – et plusieurs indicateurs indirects d'exposition (Blair et coll., 2011). Des corrélations comprises entre 0,4 à 0,8 ont été retrouvées avec des algorithmes évaluant l'intensité d'exposition ou la durée d'exposition modulée par l'intensité. Ces algorithmes, développés par des experts, sont fondés sur les réponses des participants au questionnaire détaillé qui leur avait été soumis. Ces corrélations étaient bien moins élevées lorsque l'indicateur d'exposition ne concernait que certaines réponses individuelles telles que les quantités de matières actives épandues, la durée d'épandage ou la surface traitée.

### **Autres cohortes**

Une cohorte prospective réalisée en population générale aux Pays-Bas, la *Netherland Cohort Study* s'est également intéressée aux facteurs de risques associés au cancer de la prostate (Boers et coll., 2005). Comprenant 58 279 hommes âgés entre 55 et 69 ans et après un suivi de 9,3 années, 1 386 cas incidents de cancers de la prostate ont été comparés à 2 235 témoins. L'exposition aux pesticides a été évaluée par un questionnaire auto-administré à l'inclusion. Il en ressort une diminution statistiquement significative du risque de survenue du cancer de la prostate chez les sujets exposés professionnellement à des pesticides (tous pesticides confondus), cette diminution atteignant 40 % pour la classe d'exposition la plus élevée.

Une cohorte rétrospective reconstituée à partir de 4 552 hommes impliqués dans les campagnes antipaludiques en Sardaigne entre 1946 et 1950 n'a montré aucun excès de risque de décès par cancer de la prostate parmi les applicateurs de DDT et de chlordane et ce quelle que soit l'intensité de l'exposition, comparés à ceux qui n'avaient jamais employé ces produits (Cocco et coll., 2005).

Deux cohortes rétrospectives réalisées parmi des employés travaillant dans des usines de production de pesticides se sont intéressées à la survenue du cancer de la prostate. L'une a porté sur 185 hommes ayant travaillé pendant au moins 3 mois dans une usine de production de l'herbicide benzothiadiazine au cours de la période 1974 - 1984 (Nasterlack et coll., 2007). Au cours de la

période de suivi (1975 - 2002), 2 cas de cancers de la prostate ont été observés pour 0,71 attendus (SIR=2,8 ; IC95 % [0,3-10,2]). L'autre a porté sur 1 316 hommes ayant travaillé dans une usine de production de l'herbicide 2,4-D entre 1945 et 1994 et vivant au 1<sup>er</sup> janvier 1985 (Burns et coll., 2011). Sur la période de suivi (1985-2007), 62 cas incidents de cancer de la prostate ont été observés pour 84 attendus (SIR=0,74 ; IC95 % [0,57-0,94]).

En résumé, l'étude AHS a montré que les applicateurs de pesticides, exploitants agricoles ou professionnels, présentent un excès de risque significatif de survenue du cancer de la prostate respectivement de 19 % et de 28 %. De même, les applicateurs de pesticides présentent un excès de risque de mortalité. Parmi les pesticides significativement associés au cancer de la prostate on trouve le bromure de méthyle, le terbufos (limite) et en cas d'antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate : butylate, carbofuran, coumaphos, fonofos, perméthrine, phorate.

### Études cas-témoins

Plusieurs études cas témoins non nichées au sein de cohortes ont été publiées postérieurement aux différentes méta-analyses mentionnées plus haut. Une étude réalisée en Caroline du Sud (États-Unis) a comparé 405 cas incidents de cancers de la prostate à 392 témoins issus de la population générale, et comprenant 464 individus classés comme « caucasiens » et 333 comme « afro-américains » (Meyer et coll., 2007). Un excès de risque significatif de survenue de cancer de la prostate, estimé à 40 %, a été mis en évidence chez l'ensemble des agriculteurs. Cependant, cet excès de risque n'a été confirmé que chez ceux :

- qui ont été agriculteurs pendant moins de 5 ans ;
- qui ont eu une activité agricole avant 1960 ;
- qui ont appliqué des pesticides ou ;
- classés comme « caucasiens ».

Les auteurs avancent plusieurs explications pour ce qui concerne l'excès de risque chez les agriculteurs ayant exercé pendant une courte période. Ces agriculteurs seraient plus fréquemment des ouvriers agricoles en contact avec des pesticides, alors que ceux qui auraient exercé plus longtemps seraient plus fréquemment des exploitants agricoles et propriétaires, moins enclins à un contact direct avec ces produits. La différence de risque constatée entre « caucasiens » et « afro-américains » est difficile à expliquer étant donné l'absence d'informations sur les pesticides employés. Elle confirme néanmoins l'hypothèse, précédemment évoquée d'une interaction entre facteurs génétiques de susceptibilité en relation avec le métabolisme des xénobiotiques et l'exposition aux pesticides, qui serait plus importantes chez certaines populations en fonction de leurs origines ethniques.

Toujours aux États-Unis, une étude réalisée parmi la population de travailleurs agricoles hispaniques de Californie syndiqués à la *United Farm Workers of America* a comparé 222 cas de cancer de la prostate à 1 110 témoins (Mills et Yang, 2003). Des associations significatives ont été retrouvées pour les classes d'expositions les plus élevées à certains pesticides comme la simazine, l'heptachlor, le lindane et la propyzamide. Si pour les trois premiers les associations allaient dans le sens d'une augmentation du risque, pour la propyzamide l'association retrouvée montrait une diminution du risque. Également en Californie, une étude a comparé 173 cas de cancer de la prostate à 162 témoins (Cockburn et coll., 2011). Les expositions aux pesticides ont été estimées à partir de l'histoire résidentielle des sujets et des données d'emploi des pesticides selon un système géographique d'information. Les hommes exposés au méthyl bromure ainsi qu'à des organochlorés (sans autres précisions) présentaient un risque élevé de survenue de cancer de la prostate (respectivement OR=1,62 ; IC 95 % [1,02-2,59] et 1,64 ; IC 95 % [1,02-2,63]).

Une étude réalisée en Australie et comparant 606 cas de cancer de la prostate et 471 témoins issus de la population générale, n'a pas montré de modification de risque chez ceux ayant utilisé professionnellement diverses familles chimiques de pesticides si ce n'est une tendance non significative à un risque diminué chez ceux ayant employé des pesticides de type organophosphorés (Fritschi et coll., 2007).

Au Québec, une étude a porté sur des hommes ayant exercés une activité dans le secteur agricole (Parent et coll., 2009). Quarante-neuf cas de cancers de la prostate ont été comparés à 183 témoins constitués par 127 hommes porteurs d'un autre type de cancer et 56 hommes sans cancer. Les hommes furent interrogés sur leurs activités professionnelles et, partant de ces informations, des experts ont inférés leur exposition potentielle à 294 agents chimiques différents. Le fait d'avoir utilisé des pesticides de manière « considérable » (sans autre précision) est apparu associé à un risque accru de survenue de cancer de la prostate (OR=2,3 ; IC95 % [1,1-5,1]). Toujours au Canada mais en Colombie Britannique, une étude cas-témoins a comparé 1 516 cas de cancer de la prostate à 4 994 hommes porteurs d'un autre type de cancer (à l'exclusion du cancer du poumon et de cancers d'origine primaire inconnu) (Band et coll., 2011). Un questionnaire couplé à une matrice emploi-exposition a permis d'estimer leur exposition à 180 matières actives et de les classer en non exposés et exposés et, si le nombre de cas le permettait, en non exposé, faiblement exposé et fortement exposé. Des excès de risque significatif de cancer de la prostate ont été observés chez les individus fortement exposés à certains fongicides (didilone, ferbam, manèbe), herbicides (2,4-DB, MCPA, simazine) et insecticides (azimphos-méthyl, carbaryl, DDT, malathion). Ces deux études canadiennes présentent des limites qui compliquent l'interprétation des résultats. Il s'agit du choix des groupes témoins (sujets atteints de cancers), des mesures d'expositions imprécises et des faibles effectifs exposés à une matière active donnée.

Une étude italienne a comparé 124 cas de cancer de la prostate à 659 témoins porteurs d'un cancer hors prostate (Settimi et coll., 2003). Les auteurs de ce travail ont rapporté un excès de risque significatif chez les hommes ayant déclaré avoir employé du DDT (OR=2,1 ; IC95 % [1,2-3,8]) et de dicofol (OR=2,8 ; IC95 % [1,5-5,0]).

En résumé, plusieurs études cas témoins récentes soutiennent la présence d'un excès de risque de cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides sous certaines conditions d'utilisation. Des associations significatives ont été mises en évidence avec certaines familles (organochlorés) ou substances actives.

### Études couplées à des mesures biologiques des expositions

Hormis quelques études déjà anciennes et réalisées auprès d'un faible nombre d'ouvriers travaillant dans des usines de production de dieldrine, de triazines ou d'herbicides chlorophénoxy contaminés aux dioxines (références dans Van Maele-Fabry et coll., 2006), peu d'études ont été publiées à ce jour en utilisant des évaluations biologiques des expositions. Ces études, de type cas témoins ou cas témoins nichées au sein de cohortes, réalisées au cours de ces dernières années, sont résumées dans le tableau 8.III et concernent exclusivement des pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme.

Une étude réalisée aux États-Unis a porté sur la comparaison des concentrations plasmatiques en 5 pesticides ou métabolites organochlorés chez 58 sujets porteurs d'un cancer de la prostate et 99 témoins hospitaliers (Ritchie et coll., 2003). Les auteurs ont rapportés une association significative mais inversée entre le risque de survenue de cancer de la prostate et les concentrations plasmatiques en dieldrine ainsi qu'une association positive avec les concentrations en oxychlordanes mais limitée aux sujets présentant un niveau intermédiaire d'exposition (second tercile). Une étude suédoise s'est intéressée aux concentrations en 8 pesticides ou métabolites organochlorés présents dans la graisse abdominale (Hardell et coll., 2006). Les conclusions montrant un excès de risque de survenue de cancer de la prostate en lien avec l'exposition au trans-chlordane sont de portées limitées tenant compte des faibles effectifs étudiés (46 cas et 10 témoins hospitaliers). Une étude plus conséquente en termes d'effectifs (79 cas et 329 témoins) n'a pas montré d'associations significatives en lien avec les concentrations plasmatiques en 7 pesticides ou métabolites organochlorés (Aronson et coll., 2010).

Deux études cas témoins nichées au sein de cohortes ont été récemment publiées. La première, réalisée aux États-Unis, a porté sur un nombre limité de cas (65 cas) mais un nombre important de témoins (1 920) issus de la population générale au sein de la cohorte Nhanes (Xu et coll., 2010). Parmi 6 pesticides ou métabolites organochlorés dosés dans le sang, trois étaient

associés positivement et de manière dose-dépendante aux concentrations plasmatiques de l'isomère  $\beta$  du hexachlorocyclohexane, du trans-nonachlore et de la dieldrine. La seconde, réalisée au Japon a porté sur 201 cas de cancer de la prostate et 402 témoins issus de la cohorte JPHC - *Japan public health center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases* (Sawada et coll., 2010). Cette étude qui s'est intéressée à 9 pesticides ou métabolites organochlorés n'a pas mis en évidence d'associations avec le risque de survenue du cancer de la prostate. Tout au plus, c'est une relation dose-effet inverse à la limite du seuil de significativité qui a été retrouvée avec les concentrations plasmatiques en isomère  $\beta$  du hémachlorocyclohexane (HCH). Cette cohorte japonaise n'a pas pu confirmer, à partir d'un plus grand nombre de cas et pour des niveaux d'exposition équivalents, les associations positives constatées par la cohorte américaine Nhanes en rapport avec les expositions à l'isomère  $\beta$  du HCH et du trans-nonachlore.

Dans un contexte de pollution environnementale au chlordécone aux Antilles françaises, une étude cas-témoin a montré que les concentrations plasmatiques de cette molécule étaient associées positivement et de manière dose-dépendante à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate (Multigner et coll., 2010). Cette association est modulée (interaction) par la présence de variants (polymorphismes) du gène codant pour la chlordécone réductase. Cette enzyme hépatique réduit la fonction cétone du chlordécone en fonction alcool, permettant la glucuroconjugaison de la molécule et son élimination par les voies biliaires dans la lumière intestinale (Molowa et coll., 1986). Les sujets exposés au chlordécone et porteurs de polymorphismes (rs3829125 et rs17134592 du gène *AKR1C4*) associés à une enzyme moins fonctionnelle présentent un risque plus élevé (OR=5,23 ; IC95 % [0,82-33,3]) que les porteurs de variants associés à une enzyme pleinement fonctionnelle (OR=1,30 ; IC95 % [0,91-1,85]) (Multigner et coll., 2010). Cette observation, bien que limitée par la faible fréquence allélique (4 %) du variant associée à une faible activité enzymatique de la chlordécone réductase, est néanmoins cohérente avec le rôle de cette enzyme. Une interaction significative ( $p < 0,01$ ) a également été observée chez les sujets ayant déclaré des antécédents familiaux de cancer de la prostate au premier degré. Le risque de survenue de cancer de la prostate était plus élevé chez les sujets exposés porteurs d'antécédents familiaux (OR=3,00 ; IC95 % [1,12-8,07] pour le 4<sup>e</sup> quartile d'exposition) que chez les sujets exposés non porteurs d'antécédents familiaux (OR=1,27 ; IC95 % [0,76-2,13] pour le 4<sup>e</sup> quartile d'exposition) (Multigner et coll., 2010).

En résumé, les mesures biologiques des expositions concernent exclusivement des pesticides organochlorés en raison de leur persistance dans l'organisme. Les concentrations plasmatiques de chlordécone aux Antilles sont associées positivement et de manière dose-dépendante à un risque augmenté de

survenue du cancer de la prostate. Cette association est modulée (interaction) par la présence de variants (polymorphismes) du gène codant pour la chlordécone réductase.

## Exposition à des matières actives et cancer de la prostate

### Matières actives retenues

Face à la complexité que représente la très grande variété de matières actives et leur diversité en termes de familles chimiques et de mécanismes d'actions, seules les études portant sur des effectifs importants couplées à des mesures relativement fiables des expositions peuvent être retenues au moment de faire une évaluation critique globale. C'est le cas des études cas-témoins nichées au sein des cohortes AHS (pour les références voir le tableau 8.II), Nhanes (Xu et coll., 2010) et JPHC (Sawada et coll., 2010) ainsi que celle réalisée au sein de la population Antillaise et concernée par un contexte d'exposition particulière au chlordécone (Multigner et coll., 2010). Ces études retiennent, comme matières actives associées à un risque accru de survenue de cancer de la prostate, le butylate (Lynch et coll., 2009), le bromure de méthyle (Alavanja et coll., 2003), la dieldrine (Xu et coll., 2010) et le chlordécone (Multigner et coll., 2010). Pour d'autres matières actives : chlorpyrifos (Lee et coll., 2004a), carbofuran (Bonner et coll., 2005), coumaphos (Christensen et coll., 2010), fonofos (Mahajan et coll., 2006a), perméthrine (Rusiecki et coll., 2009) et phorate (Mahajan et coll., 2006b), un risque augmenté a été observé en présence (interaction) d'antécédents familiaux de cancer de la prostate. À cette liste, on peut ajouter l'isomère  $\beta$  de l'héxachlorocyclohexane et le trans-nona-chlore pour lesquels des associations à un risque augmenté de survenue de cancer de la prostate ont été retrouvées présentes dans la cohorte Nhanes (Xu et coll., 2010) mais absentes dans la cohorte JPHC (Sawada et coll., 2010).

En résumé, les matières actives retenues comme étant associées à un excès de risque à partir des études cas témoins : butylate, dieldrine, chlordécone ; et uniquement en présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate : carbofuran, coumaphos, fonofos, perméthrine, phorate.

### Mesure des expositions

La cohorte AHS utilise des indicateurs d'exposition basés sur les pesticides employés, leur durée d'utilisation et l'intensité d'utilisation selon des algorithmes détaillés (Dosemeci et coll., 2002). Cette cohorte s'adressant, en grande majorité, à des matières actives de faible demi-vie dans l'organisme, l'estimation de l'exposition vie entière ou vie professionnelle par des

marqueurs biologiques d'exposition s'avère être de portée limitée. De ce fait, les algorithmes employés, validés par ailleurs pour quelques matières actives à demi-vie courte par des mesurages biologiques ponctuels (Cocco et coll., 2005), constituent un outil relativement fiable pour estimer les expositions. Les autres études retenues (Multigner et coll., 2010 ; Sawada et coll., 2010 ; Xu et coll., 2010) et qui ont porté exclusivement sur des pesticides organochlorés, ont utilisé comme indicateur d'exposition la mesure de la concentration plasmatique à un instant *t*, correspondant au moment du diagnostic des cas et à l'inclusion des témoins. Une telle procédure est communément employée pour des substances à demi-vie prolongée et réputées persistantes dans l'organisme. Cette mesure ponctuelle peut être néanmoins biaisée par de nombreux événements intervenus dans les années précédentes en rapport avec la mobilisation du compartiment graisseux censé stocker en grande partie ces substances dans l'organisme. Toutefois l'homme n'étant pas concerné par des grands processus mobilisateurs des graisses périphériques, tel que la grossesse ou l'allaitement, il apparaît moins sensible que la femme à des biais de classement des expositions aux polluants organochlorés persistants.

## Interactions

La plupart des études visant à explorer des associations entre l'exposition aux pesticides et des effets sanitaires testent l'hypothèse d'un lien direct de causalité exposition-effet. Dans la réalité, de nombreux facteurs d'interactions, en particulier en lien avec la susceptibilité génétique, peuvent moduler les associations recherchées et l'absence de la prise en compte de ces facteurs peut masquer ou amoindrir les associations. Cependant, pour des raisons de puissance statistique, seules les études disposant de grands effectifs peuvent aborder cet aspect.

La cohorte AHS s'est particulièrement intéressée à la recherche d'interactions en lien avec la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate (tableau 8.II). Dans le cas du butylate, où une association est observée avec le risque de survenue de la maladie, le risque apparaît plus élevé chez les sujets exposés porteurs d'antécédents que chez les sujets exposés sans antécédents (Lynch et coll., 2009). Pour d'autres molécules (chlorpyrifos, carbofuran, coumaphos, fonofos, permethrine et phorate) où aucune association significative n'a été observée en lien avec le risque de survenue du cancer de la prostate, des interactions significatives, ou à la limite de la significativité, ont été constatées en présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate (Alavanja et coll., 2003 ; Lee et coll., 2004a ; Bonner et coll., 2005 ; Mahajan et coll., 2006a et b ; Rusiecki et coll., 2009 ; Christensen et coll., 2010). L'étude cas-témoins consacrée à l'exposition au chlordécone aux Antilles a également montré une interaction significative en présence d'antécédents familiaux (Multigner et coll., 2010). Ces observations peuvent témoigner

d'un trait génétique héréditaire (polymorphismes) associé simultanément au métabolisme de certains xénobiotiques et aux processus impliqués dans la cancérogenèse prostatique. Mais elles peuvent être également expliquées par des facteurs de risque environnementaux de la maladie (comportements alimentaires) partagés par les membres d'une même famille.

Plusieurs études cas-témoins nichées au sein de la cohorte AHS ont exploré les interactions entre l'exposition à plusieurs pesticides et des variant (polymorphismes de type SNP) de gènes associées à un risque accru de cancer la prostate ou à des processus de réparation de l'ADN. Ces études ont porté sur la comparaison de 776 cas de cancer de la prostate et 1 444 témoins. Koutros et coll (2010) ont étudié les interactions potentielles entre 211 variants génétiques situés sur la région 8q24 connue pour contenir de nombreux loci à risque pour le cancer de la prostate (Platz et coll., 2007) et l'exposition à 49 matières actives. Des interactions, se traduisant par une augmentation de risque de cancer de la prostate, ont été observées entre certains variants (rs4242382, rs7837328) et l'exposition au fonofos, terbufos, coumaphos et perméthrine. Ces interactions sont également notées lorsque les analyses ont été restreintes aux hommes n'ayant pas déclaré d'antécédents familiaux de cancer de la prostate. En conséquence, les interactions préalablement mentionnées avec l'histoire familiale d'antécédents de cancer de la prostate ne semblent pas expliquées par les variants de la région 8q24. Par ailleurs, on ignore si des variations dans la région 8q24 peuvent influencer le métabolisme des xénobiotiques. Barry et coll. (2011, 2012b) ont exploré les interactions avec des variants de gènes impliqués dans des processus de réparation de l'ADN tels que l'excision de bases (gènes BER pour *Base excision repair*) et de nucléotides (gènes NER pour *nucleotide excision repair*). Un risque significativement augmenté de cancer de la prostate a été observé chez les sujets exposés au fonofos et porteurs d'un variant (rs1983132) de l'endonucléase NEIL3 (gène BER). Des interactions significatives ont été également constatées chez les porteurs de variants de gènes NER et exposés au fonofos (rs2298881 de *ERCC1*) ou au carbofuran (de rs1744596 et rs2932778 de *CDK7*). Ces observations suggèrent des mécanismes d'actions de certains pesticides (fonofos et carbofuran) dans la survenue du cancer de la prostate impliquant des lésions de l'ADN induits par un stress oxydatif, des adduits volumineux ou des *cross-linking*.

En résumé, différents facteurs d'interactions ont été explorés et identifiés en lien avec le risque de cancer de la prostate : la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate (traduisant une susceptibilité génétique où la présence d'autres facteurs de risque environnementaux partagés par la famille) ; la présence de variants de gènes, dans certaines régions chromosomiques, connus pour leurs associations avec un risque accru de survenue de la pathologie (8q24) ou impliqués dans des processus de réparation de l'ADN pour d'autres substances actives.

## Plausibilité biologique

Parmi les matières actives présentant une association avec un risque accru de cancer de la prostate, ou en interaction avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate, seuls la dieldrine et le chlordécone ont été classés comme cancérigènes par des agences tels que l'EPA<sup>40</sup> et/ou l'IARC<sup>41</sup> sur la base de données de cancérogenèse chez l'animal de laboratoire (rongeurs). La dieldrine a été classée comme « cancérigène probable pour l'Homme » par l'EPA mais « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme » par l'IARC. En revanche, le chlordécone ainsi que l'isomère bêta ( $\beta$ ) du hexas-chlorocyclohexane ont été classés comme « susceptibles d'être cancérigènes pour l'Homme » par l'EPA et « cancérigènes possibles pour l'Homme » par l'IARC. Les pesticides chlorpyrifos, phorate, fonofos, coumaphos, butylate et carbofuran ont été classés comme « peu probable d'être cancérigène pour l'Homme » par l'EPA. Le trans-nonachlor n'a pas fait l'objet d'évaluation ni par l'EPA ni par l'IARC. Le bromure de méthyle est considéré comme « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme » par l'IARC. Finalement, selon la classification Cancérigène-Mutagène-Reprotoxiques (CMR) de l'Union européenne, la dieldrine, le chlordécone et le bromure de méthyle ont été classés en catégorie 2 (substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes)<sup>42</sup>.

Le cancer de la prostate étant une pathologie tumorale hormono-dépendante localisée sur un organe dont le développement est également sous la dépendance d'hormones stéroïdiennes (principalement la testostérone et l'œstradiol), le rôle des xénobiotiques ayant des propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens) a également été évoqué dans la genèse de la maladie. Parmi la liste de matières actives évoquées ci-dessus, une faible activité œstrogénique a été attribuée à la dieldrine sur la base de sa capacité à stimuler la prolifération *in vitro* de cellules dérivées d'un cancer du sein hormono-sensible (Soto et coll., 1994). Cependant, la dieldrine est dépourvue d'activité utéro-trophique (Gellert, 2004). L'isomère  $\beta$  du hexas-chlorocyclohexane favorise, chez la souris ovariectomisée, le développement de l'épithélium utérin et vaginal (Ulrich et coll., 2000), reproduisant ainsi l'action de l'œstradiol. Pour le chlordécone, de nombreux arguments soutiennent une activité hormonale œstrogénique *in vitro* et *in vivo* (Hammond et coll., 1979 ; Eroschenko, 1981 ; Williams et coll., 1989 ; Soto et coll., 1994 ; Kuiper et coll., 1998 ; Gellert, 2004 ; Scippo et coll., 2004 ; Lemaire et coll., 2006). Le chlordécone agit comme agoniste du récepteur  $\alpha$  et comme antagoniste des récepteurs  $\beta$  des œstrogènes. Leur stimulation favorise la prolifération

40. <http://www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/carcinogens.html>

41. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

42. <http://www.substitution-cmr.fr/fileadmin/mediatheque/Reglementation/r%C3%A8glement%20CLP-annexe%20VI.pdf>

cellulaire (récepteur  $\alpha$ ) ou l'inhibe (récepteur  $\beta$ ). La liaison du chlordécone avec ces deux récepteurs exprimés dans la prostate humaine pourrait résulter en une balance globale favorisant la prolifération cellulaire, laquelle, couplée aux propriétés de la molécule en tant que promoteur tumoral, favoriserait le développement d'une tumeur.

En résumé, la dieldrine et le chlordécone sont classés comme cancérogènes possibles en catégorie 2 de la classification CMR de l'Union européenne (substances préoccupantes). L'activité hormonale œstrogénique *in vitro* et *in vivo* du chlordécone peut rendre compte de son mécanisme d'action dans le développement du cancer.

**En conclusion**, l'observation répétée d'une plus grande fréquence de survenue d'un cancer de la prostate parmi les populations agricoles, confortée par des constatations similaires chez les utilisateurs/applicateurs de pesticides, est à l'origine de l'hypothèse d'un rôle des pesticides dans la genèse de la maladie. La fréquence élevée de survenue du cancer de la prostate a grandement facilité les études épidémiologiques sur cette pathologie et a permis d'explorer plus en détail certaines matières actives tout en prenant en compte des facteurs d'interactions.

Trois méta-analyses couvrant les études épidémiologiques d'incidence ou de mortalité de cancer de la prostate disponibles entre 1949 et 1994 ont montré un excès de risque significatif de survenue de cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 % dans les populations rurales ou agricoles par rapport à la population générale. D'autres études se sont penchées sur les populations utilisant effectivement des pesticides, la plupart dans un contexte professionnel. Trois autres méta-analyses portant sur le risque de cancer de la prostate dans des populations effectivement exposées aux pesticides dans un contexte professionnel (des applicateurs de pesticides et des employés travaillant dans des usines de production de pesticides) ont montré des excès de risque significatifs compris entre 12 et 28 %. Ce risque est plus important pour les applicateurs de pesticides et diffère selon les régions géographiques, le risque étant plus élevé en Amérique du Nord qu'en Europe. La cohorte prospective *Agricultural Health Study* (AHS) aux États-Unis, menée auprès d'exploitants agricoles et d'applicateurs de pesticides, a confirmé le risque accru de survenue de cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (de l'ordre de 19 %) ainsi que chez les applicateurs professionnels de pesticides (de l'ordre de 28 %).

Parmi les matières actives associées à un risque accru significatif, figurent le butylate (herbicide de la famille des carbamates) ainsi que le terbufos (insecticide organophosphoré) mais à la limite du seuil de significativité statistique. Pour certaines matières actives, des associations n'ont été retrouvées

qu'en présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate. Il s'agit du butylate et des insecticides carbofuran, coumaphos, fonofos, perméthrine et à la limite du seuil de significativité, le phorate. Ces observations suggèrent que des facteurs de susceptibilité génétique liés à la maladie ou des facteurs environnementaux à risque partagés par les membres d'une même famille, pourraient moduler le risque de survenue de cancer de la prostate en présence d'une exposition à un pesticide. Des études récentes montrant des interactions entre des variants génétiques situés sur la région 8q24 (connue pour contenir de nombreux loci à risque pour le cancer de la prostate) et l'exposition à certains pesticides (coumaphos, fonofos et perméthrine) soutiennent cette hypothèse.

Des études de type cas-témoins ont été réalisées ces dernières années en utilisant des évaluations biologiques des expositions aux organochlorés (réputés être persistants dans l'organisme). Ces études suggèrent des associations positives avec le chlordécone, la dieldrine, l'isomère  $\beta$  de l'hexachlorocyclohexane et le trans-nonachlore. Dans le cas du chlordécone, l'association retrouvée est modulée par certains polymorphismes du gène codant la chlordécone réductase, une enzyme qui métabolise la chlordécone, ainsi que par la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Jusqu'à ce jour, la plupart des études se sont intéressées à l'exposition au cours de la vie adulte – essentiellement dans un contexte professionnel – ou bien ont estimé des expositions ponctuelles, par la mesure de marqueurs biologiques d'exposition, à l'âge adulte. Plusieurs auteurs ont soulevé l'hypothèse d'une origine prénatale, ou tout au moins d'une influence de facteurs prénatals, y compris l'exposition à des pesticides, dans la genèse de la maladie. Cet aspect n'a pas fait à ce jour l'objet d'études épidémiologiques et une telle approche est particulièrement complexe à mettre en œuvre tenant compte de l'âge avancé de survenue du cancer de la prostate.

Peu d'études expérimentales *in vitro* ou *in vivo* confortent la plausibilité biologique d'une association entre l'exposition à un pesticide donné ou à une famille chimique de pesticides et la survenue du cancer de la prostate. Néanmoins, plusieurs mécanismes généraux peuvent être évoqués. D'une part, certains pesticides pourraient agir comme initiateur de la cancérogenèse en tant qu'agent mutagène ou bien comme promoteur. Force est de constater que peu de pesticides ont été correctement évalués de ce point de vue. D'autre part, certains pesticides et/ou leurs métabolites présentent des propriétés œstrogéniques ou androgéniques susceptibles d'interférer avec l'homéostasie du système hormonal stéroïdien. L'hypothèse que des expositions à des « perturbateurs endocriniens » puissent influencer le développement de la prostate à différentes étapes critiques de la vie fœtale ou périnatale, de la puberté ou du climatère, et ainsi favoriser le processus de cancérisation, fait actuellement l'objet de nombreuses investigations mais cette hypothèse se trouve confrontée aux difficultés évoquées ci-dessus.

**BIBLIOGRAPHIE**

- ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74
- ALAVANJA MC, SANDLER DP, MCMASTER SB, ZAHM SH, MCDONNELL CJ, et coll. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369
- ALAVANJA MC, SAMANIC C, DOSEMECI M, LUBIN J, TARONE R, et coll. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 800-814
- ARONSON KJ, WILSON JW, HAMEL M, DIARSVITRI W, FAN W et coll. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010, **20** : 434-445
- BAND PR, ABANTO Z, BERT J, LANG B, FANG R, et coll. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate* 2011, **71** : 168-183
- BARRY KH, KOUTROS S, ANDREOTTI G, SANDLER DP, BURDETTE LA, et coll. Genetic variation in nucleotide excision repair pathways genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1726-1732
- BARRY KH, KOUTROS S, LUBIN JH, COBLE JB, BARONE-ADESI F, et coll. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2012a, **23** : 807-818
- BARRY KH, KOUTROS S, BERNDT SI, ANDREOTTI G, HOPPIN JA, et coll. Genetic variation in base excision repair pathways genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis*, 2012b, **33** 331-337
- BEANE FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP, et coll. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study Cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005, **162** :1070-1079
- BEANE FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect*, Epub 2011 May 27
- BEN-SHLOMO Y, EVANS S, IBRAHIM F, PATEL B, ANSON K, et coll. The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: the PROCESS cohort study. *Eur Urol* 2008, **53** : 99-105
- BLAIR A, THOMAS K, COBLE J, SANDLER DP, HINES CJ, et coll. Impact of pesticide exposure misclassification on estimates of relative risks in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2011, **68** : 537-541
- BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BOERS D, ZEEGERS MP, SWAEN GM, KANT I, VAN DEN BRANDT PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 531-537

BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMECI M, ALAVANJA MCR. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289

BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion Exposure and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034

BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877

BOSTWICK DG, BURKE HB, DJAKIEW D, EULING S, HO SM, et coll. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004, **101** : 2371-2490

BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K et coll. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8**: 3579-3590

CHRISTENSEN CH, PLATZ EA, ANDREOTTI G, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 92-96,

COCCO P, FADDA D, BILLAI B, D'ATRI M, MELIS M, BLAIR A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res* 2005, **65** : 9588-9594

COCKBURN M, MILLS P, ZHANG X, ZADNICK J, GOLDBERG D, RITZ B. Prostate cancer and ambient pesticide exposure in agriculturally intensive areas in California. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 1280-1288

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

DELANCEY JO, ALAVANJA MC, COBLE J, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Annals of Epidemiology* 2009, **19** : 388-395

DOSEMECI M, ALAVANJA MC, ROWLAND AS, MAGE D, ZAHM SH, et coll. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Annals of Occupational Hygiene* 2002, **46** : 245-260

EROSCHENKO VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health* 1981, **8** : 731-742

FRITSCHI L, GLASS DC, TABRIZI JS, LEAVY JE, AMBROSINI GL. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med* 2007, **64** : 60-65

GELLERT RJ. Kepone, mirex, dieldrin, and aldrin: Estrogenic activity and the induction of persistent vaginal estrus and anovulation in rats following neonatal treatment. *Environ Res* 2004, **16** : 131-138

GREENBURG DL, RUSIECKI J, KOUTROS S, DOSEMECI M, PATEL R, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008, **19** :1401-1407

GRÖNBERG H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003, **361** : 859-864

HAMMOND B, KATZENELLENBOGEN BS, KRAUTHAMMER N, MCCONNELL J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, **76** : 6641-6645

HARDELL L, ANDERSSON SO, CARLBERG M, BOHR L, VAN BAVEL B, et coll. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *Occup Environ Med* 2006, **48** : 700-707

HOU L, LEE WJ, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, BLAIR A, et coll. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology* 2006, **17** : 1-6

KANG D, PARK SK, BEANE FREEMAN L, LYNCH CF, KNOTT CE, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Research* 2008, **107** : 271-276

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 580-586

KOUTROS S, LYNCH CF, MA X, LEE WJ, HOPPIN JA, et coll. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the US Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009, **124** : 1206-1212

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** :1098-1105

KOUTROS S, BEANE FREEMAN LE, BERNDT SI, ANDREOTTI G, LUBIN JH, et coll. Pesticide use modifies the association between genetic variants on chromosome 8q24 and prostate cancer. *Cancer Res* 2010, **70** : 9224-9233

KOUTROS S, MAHAJAN R, ZHENG T, HOPPIN JA, MA X, et coll. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008, **19** : 59-65

KUIPER GG, LEMMEN JG, CARLSSON B, CORTON JC, SAFE SH, et coll. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998, **139** : 4252-4263

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781-1789

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380

LEMAIRE G, MNIF W, MAUVAIS P, BALAGUER P, RAHMANI R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 2006, **79** : 1160-1169

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1248-1252

LYNCH SM, MAHAJAN R, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009, **109** : 860-868

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, et coll. Fonofos Exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1838-1842

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114(8)** : 1205-1209

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MALLICK S, BLANCHET P, MULTIGNER L. Prostate cancer incidence in Guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol* 2005, **47** : 769-772

MEYER TE, COKER AL, SANDERSON M, SYMANSKI E. A case-control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup Environ Med* 2007, **64** :155-160

MILLS PK, YANG R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 249-258

MOLOWA DT, SHAYNE AG, GUZELIAN PS. Purification and characterization of chlordecone reductase from human liver. *J Biol Chem* 1986, **261** : 12624-12627

MOZZACHIO AM, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, MAHAJAN R, PATEL R, et coll. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. *Environ Res* 2008, **108** : 400-403

MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A, ROMANA M, DELACROIX-MAILLARD H et coll. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010, **28** : 3457-3462

NASTERLACK M, HOFFMANN G, MESSERER P, OTT MG, PALLAPIES D et coll. Epidemiological and clinical investigations among employees in a former herbicide production process. *Int Arch Occup Environ Health* 2007, **80** : 234-238

PARENT ME, DESY M, SIEMIATYCKI J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? *McGill J Med* 2009, **12** : 70-77

PARK SK, KANG D, BEANE-FREEMAN L, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study. *Int J Occup Environ Health* 2009, **15** : 274-281

PLATZ EA. Genetic variation at 8q24 as a susceptibility factor for prostate cancer: definitive results from epidemiologic studies? *Cancer Res* 2007, **67** : 2905-2907

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, GUO H, REEDY VE, SMITH EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 692-702

RUSIECKI JA, DE ROOS A, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE-FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586

SAMANIC C, RUSIECKI JA, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among applicators exposed to dicamba in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SAWADA N, IWASAKI M, INOUE M, ITOH H, SASAZUKI S et coll. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 659-665

SCIPPO ML, ARGIRIS C, VAN DE WEERDT C, MULLER M, WILLEMSSEN P, et coll. Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem* 2004, **378** : 664-669

SETTIMI L, MASINA A, ANDRION A, AXELSON O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 2003, **104** : 458-461

SOTO AM, CHUNG KL, SONNENSCHNEIN C. The Pesticides Endosulfan, Toxaphene, and Dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 380-383

ULRICH EM, CAPERELL-GRANT A, JUNG SH, HITES RA, BIGSBY RM. Environmentally Relevant Xenoestrogen Tissue Concentrations Correlated to Biological Responses in Mice. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 973-977

VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE FREEMAN LE, COBLE J, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect*. 2008, **116**: 1541-1546.

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 634-642

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 559-570

VAN MAELE-FABRY G, LIBOTTE V, WILLEMS J, LISON D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 353-373

WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A et coll. Mortality in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2011, **173** :71-83

WILLIAMS J, ECKOLS K, UPHOUSE L. Estradiol and chlordane interactions with the estradiol receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **98** : 413-421

XU X, DAILEY AB, TALBOTT EO, ILACQUA VA, KEARNEY G, ASAL NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in US adults. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 60-66

**Tableau 8.1 : Méta-analyses réalisées sur le risque de cancer de la prostate en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Références	Populations d'étude	Nombre d'études	Années de publications des études	Risque relatif de cancer de la prostate <sup>a</sup>
Blair et coll., 1992	Agriculteurs	22	1949-1990	Ensemble 1,08 [1,06-1,11]
Acquavella et coll., 1998	Agriculteurs	37	1949-1994	Ensemble 1,07 [1,02-1,13]
Keller-Byrne et coll., 1997	Agriculteurs	24	1983-1994	Ensemble 1,12 [1,01-1,24]
van Maele-Fabry et coll., 2003	Exposées professionnellement aux pesticides	22	1995-2001	Ensemble 1,13 [1,04-1,22] Amérique du Nord 1,50 [1,08-2,07] Europe 0,98 [0,93-1,02] Exploitants agricoles 0,97 [0,92-1,03] Applicateurs de pesticides 1,64 [1,13-2,38]
van Maele-Fabry et coll., 2004	Applicateurs de pesticides	22	1986-2003	Ensemble 1,12 [1,03-1,22] Europe 1,24 [1,06-1,45] Amérique du Nord 1,40 [1,09-1,80]
van Maele-Fabry et coll., 2006	Employés d'usines de production des pesticides	18	1984-2004	Ensemble 1,28 [1,05-1,58] Chlorophénoxy non contaminés aux dioxines 1,18 [0,83-1,67] Chlorophénoxy contaminés accidentellement 1,80 [1,03-3,13] Chlorophénoxy contaminés non accidentellement 1,50 [1,06-2,11] Triazines 1,76 [0,95-3,28] Dibromochloropropane 1,81 [0,42-7,90]

<sup>a</sup> incidence (survenue) ou mortalité

Tableau 8.II : Risque de survenue du cancer de la prostate selon les pesticides employés dans la cohorte AHS

Utilisation	Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>a</sup>	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>b</sup>
<b>HERBICIDES</b>					
	Lee et coll., 2004b	Alachlore	1,0 †		
	Rusiecki et coll., 2004	Atrazine	1,0 †		
	Beane Freeman et coll., 2011				
	Lynch et coll., 2009	Butylate	1,44 [1,04-2,00] <sup>c</sup> 2,09 [1,27-3,44] <sup>d</sup>	0,93 [0,66-1,30] <sup>c</sup> 1,10 [0,81-1,48] <sup>d</sup>	1,65 [1,01-2,77] <sup>c</sup> 1,67 [1,01-2,78] <sup>d g</sup>
			1,33 [0,90-1,73] <sup>e</sup> 1,47 [0,96-2,26] <sup>f</sup>	1,12 [0,77-1,64] <sup>e</sup> 1,52 [1,06-2,19] <sup>f</sup>	1,94 [1,05-3,60] <sup>e</sup> 2,00 [1,07-3,74] <sup>f</sup>
	Alavanja et coll., 2003	Chlorimuron ethyl	1,0 †		
	Lynch et coll., 2006	Cyanazine	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	2-4 D	1,0 †		
	Samanic et coll., 2006	Dicamba	1,0 †		
	Van Bommel et coll., 2008	EPTC	1,0 †		
	De Roos et coll., 2005	Glyphosate	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	Huiles de pétroles	1,0 †		
	Koutros et coll., 2009	Imazethapyr	1,0 †		
	Rusiecki et coll., 2006	Metolachlor	0,59 [0,39-0,89] <sup>c</sup> 0,66 [0,45-0,97] <sup>d</sup>		
	Delancey et coll., 2009	Metribuzine	1,0 †		
	Park et coll., 2009	Paraquat	1,0 † <sup>h</sup>		
	Hou et coll., 2006	Pendimethaline	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	2,4,5,-T	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	2,4,5-TP	1,0 †		
	Kang et coll., 2008	Trifluralin	1,0 †		

Utilisation	Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>a</sup>	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>b</sup>
<b>INSECTICIDES</b>					
	Alavanja et coll., 2003	Aldicarb	1,0 †		
	Purdue et coll., 2007	Aldrine	1,0 †		
	Mahajan et coll., 2007	Carbaryl	1,0 †		
	Bonner et coll., 2005	Carbofuran	1,0 †	1,14 [0,92-1,42] <sup>i</sup>	<b>1,81 [1,18-2,77]<sup>i,j</sup></b>
	Purdue et coll., 2007	Chlordane	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003 Lee et coll., 2004a	Chlorpyrifos	1,0 †	0,82 [0,66-1,02]	1,29 [0,84-1,98] <sup>k</sup>
	Christensen et coll., 2010	Coumaphos	1,0 †	0,78 [0,52-1,17] <sup>k</sup> 0,93 [0,69-1,23] <sup>m</sup> 0,87 [0,68-1,10] <sup>n</sup>	<b>2,07 [1,19-3,62]<sup>i,g</sup></b> 1,46 [0,89-2,40] <sup>m</sup> <b>1,65 [1,13-2,38]<sup>n,g</sup></b>
	Beane Freeman et coll., 2005	Diazinon	1,0 †		
	Koutros et coll., 2008	Dichlorvos	1,0 †		
	Purdue et coll., 2007	Dieldrine	1,0 †		
	Purdue et coll., 2007	DDT	1,0 †		
	Mahajan et coll., 2006a	Fonofos	1,0 †	0,86 [0,60-1,24] <sup>c</sup> 0,96 [0,70-1,31] <sup>e</sup>	<b>1,77 [1,03-3,05]<sup>c,o</sup></b> <b>1,83 [1,12-3,00]<sup>e,p</sup></b>
	Purdue et coll., 2007	Heptachlore	1,0 †		
	Purdue et coll., 2007	Lindane	1,0 †		
	Bonner et coll., 2007	Malathion	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	Parathion	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003 Rusiecki et coll., 2009	Permethrine	1,0 †	1,13 [0,77-1,66] <sup>i</sup> 0,88 [0,72-1,07] <sup>j</sup>	<b>2,38 [1,34-4,25]<sup>i,g</sup></b> 1,19 [0,82-1,30] <sup>g</sup>
	Mahajan et coll., 2006b	Phorate	1,0 †	0,91 [0,64-1,30] <sup>c</sup> 0,92 [0,59-1,43] <sup>d</sup>	1,48 [0,85-2,58] <sup>c,q</sup> 1,91 [0,86-4,24] <sup>d,r</sup>
	Bonner et coll., 2010	Terbufos	1,0 † (p)		
	Purdue et coll., 2007	Toxaphène	1,0 †		

Utilisation	Références	Matière active	Ensemble	Sans antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>a</sup>	Avec antécédents familiaux de cancer de la prostate <sup>b</sup>
<b>FONGICIDES</b>					
	Alavanja et coll., 2003	Bénomyl	1,0 †		
	Greenburg et coll., 2008	Captane	1,0 †		
	Mozzachio et coll., 2008	Chlorotalonil	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	Maneb/mancozebe	1,0 †		
	Alavanja et coll., 2003	Metaxyl	1,0 †		
<b>FUMIGANTS</b>					
	Alavanja et coll., 2003	Bromure de méthyle	<b>3,5 [1,4-8,8] †</b>		

† Risque non différent de 1

<sup>a</sup> Groupe de référence : témoins sans antécédents familiaux de cancer de la prostate

<sup>b</sup> Groupe de référence : témoins avec antécédents familiaux de cancer de la prostate

<sup>c</sup> Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière) et avec comme groupe de référence les non exposés

<sup>d</sup> Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière) et avec comme groupe de référence les plus faiblement exposés

<sup>e</sup> Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière modulée par l'intensité) et avec comme groupe de référence les non exposés

<sup>f</sup> Pour la catégorie d'exposition la plus élevée (vie entière modulée par l'intensité) et avec comme groupe de référence les plus faiblement exposés

<sup>g</sup> p d'interaction significatif

<sup>h</sup> Relation dose-effet décroissante avec comme groupe de référence les plus faiblement exposées (exposition vie entière, p de tendance : 0,07 et exposition vie entière modulée par

l'intensité, p de tendance : 0,11)

<sup>i</sup> pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés.

<sup>j</sup> p d'interaction : 0,06

<sup>k</sup> p d'interaction : 0,04

<sup>l</sup> pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 1993 à 1999

<sup>m</sup> pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 2000 à 2005

<sup>n</sup> pour les exposés avec comme groupe de référence les non exposés sur la période 1993 à 2005

<sup>o</sup> relation dose-effet croissante, p de tendance : 0,02

<sup>p</sup> relation dose-effet croissante, p de tendance : <0,01

<sup>q</sup> RR de l'interaction : 1,18 (0,96 – 1,44)

<sup>r</sup> RR de l'interaction : 1,53 (0,99 – 2,37)

<sup>s</sup> RR de 1,21 (0,99 – 1,47) pour la catégorie d'exposition la plus élevée (exposition vie entière modulée par l'intensité avec comme groupe de référence les non exposés)

<sup>t</sup> pour le groupe d'exposition cumulée le plus élevé avec comme groupe de référence les non exposés. Relation dose-effet croissante, p de tendance : 0,004

**Tableau 8.III : Pesticides organochlorés et cancer de la prostate : études utilisant des marqueurs biologiques pour mesurer les expositions**

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition % de détection	Valeurs détectées (min-max)	OR [IC à 95 %]
Ritchie et coll., 2003	Population hospitalière	58/99	Sang	p,p'-DDE	100	0,046-2,00 µg/g lipides	1,0 †
				Dieldrine	> 29	Non précisée	<b>0,28 [0,09-0,88]</b> (a)
				Heptachlore epoxide	> 24	Non précisée	1,0 †
				trans-nonachlore	> 88	0,006-0,21 µg/g lipides	1,0 †
Hardell et coll., 2006	Population hospitalière	31 à 45/10	Graisse abdominale	Oxychlorane	> 82	0,007-0,10 µg/g lipides	1,0 † (b)
				p,p'-DDE	100	0,006-3,16 µg/g lipides	1,0 † (c)
				β-HCH	100	0,012-0,70 µg/g lipides	1,0 † (c)
				cis- Heptachlorepoxide	NP	0,0005-0,01 µg/g lipides	1,0 †
				trans-chlordane	100	<0,0001-0,001 µg/g lipides	<b>3,49 [1,08-11,12]</b> (a)
				Oxychlorane	100	0,006-0,07 µg/g lipides	1,0
				MC6	100	0,0008-0,02 µg/g lipides	1,0 † (c)
				trans-nonachlordane	100	0,005-0,131 µg/g lipides	1,0 †
				cis-nonachlordane	100	0,0006-0,014 µg/g lipides	1,0 †
				Aranson et coll., 2010	Population hospitalière	79/329	Sang
p,p'-DDE	>70	<0,27-2,36 µg/g lipides	1,0 †				
p,p'-DDT	>70	<0,005-0,05 µg/g lipides	1,0 †				
trans- nonachlore	>70	<0,02-0,11 µg/g lipides	1,0 †				
Oxychlorane	>70	<0,02-0,06 µg/g lipides	1,0 †				
Mirex	>70	<0,006-0,08 µg/g lipides	1,0 †				
Xu et coll., 2010	Cohorte NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)	65/1920	Sang	β-HCH	> 73	0,0009-3,50 µg/g lipides	<b>3,36 [1,24-9,10]</b> (a, d)
				p,p'-DDE	100	0,0016-27,90 µg/g lipides	1,0 † (e)
				Oxychlorane	> 82	0,0010-0,289 µg/g lipides	1,0 † (f)
				trans-nonachlore	> 89	0,0017-0,834 µg/g lipides	<b>14,1 [2,55-77,9]</b> (a, g)
				Heptachlore epoxide	> 53	0,0014-0,912 µg/g lipides	1,0 †
				Dieldrine	> 65	0,0012-0,670 µg/g lipides	<b>2,74 [1,01-7,49]</b> (a, h)

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC à 95 %]
					% de détection	Valeurs détectées (min-max)	
Sawada et coll., 2010	Cohorte JPHC (Japan Public Health Center-based Prospective)	201/402	Sang	o,p'-DDT p,p'-DDT p,p'-DDE trans- nonachlore cis-Nonachlordane Oxychlorthane Hexachlorobenzene Mirex β-HCH	100 100 100 100 100 100 100 100 100	0,002–0,008 µg/g lipides (k) 0,024–0,064 µg/g lipides (k) 0,56–1,60 µg/g lipides (k) 0,05–0,12 µg/g lipides (k) 0,009–0,02 µg/g lipides (k) 0,017–0,037 µg/g lipides (k) 0,034–0,085 µg/g lipides (k) 0,003–0,006 µg/g lipides (k) 0,20–0,52 µg/g lipides (k)	1,0 † 1,0 † 1,0 † 1,0 † 1,0 † 1,0 † 1,0 † (i) 1,0 † 1,0 † (i)
Multigner et coll., 2011	Population générale	623/671	Sang	Chlordécone	>67	<0,25–49 µg/L ~ < 0,04–7 µg/g lipides	<b>1,77 [1,21–2,58] (i)</b>

† Risque non différent de 1

a) Troisième tercile

b) Association significative avec le deuxième tercile dans un modèle non ajusté (OR=3,11 ; IC95 % [1,27–7,63] et ajusté à l'âge, présence de prostatite, indice de masse corporelle et PCB 180 (OR=2,76 ; IC95 % [1,10–6,95]).

c) OR > 2 non significatif pour les concentrations supérieure à la médiane de la distribution chez les témoins

d) p de tendance 0,02 avec terciles croissants

e) OR > 2 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,07 avec terciles croissants

f) OR > 3 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,06 avec terciles croissants

g) p de tendance 0,002 avec terciles croissants

h) p de tendance 0,04 avec terciles croissants

i) OR 0,52 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,11 avec terciles décroissants

j) OR 0,56 non significatif pour le troisième tercile, p de tendance 0,05 avec terciles décroissants

k) interquartiles

l) troisième quartile ; p de tendance 0,002 avec quartiles croissants

# 9

## Cancers du testicule

Le cancer du testicule est un cancer rare, qui représente environ 1 à 2 % des cancers toutes localisations confondus. Il affecte principalement les jeunes adultes entre 20 et 35 ans. La très grande majorité des cancers du testicule sont issus de la lignée germinale (spermatogonies). Parmi eux, on distingue les tumeurs séminomateuses (séminomes) et les tumeurs non séminomateuses. Les séminomes représentent 30 à 40 % des cancers du testicule et surviennent majoritairement entre 35 et 45 ans. Les tumeurs non séminomateuses ou embryonnaires représentent 60 à 70 % des cancers du testicule et surviennent principalement entre la puberté et 35 ans. Les tumeurs non germinales, affectant par exemple les cellules de Sertoli ou de Leydig, ne représentent que 5 % des cancers du testicule. Avec un traitement qui débute obligatoirement par l'ablation du testicule (orchiectomie), complété par la radiothérapie ou la chimiothérapie, le pronostic est très favorable avec un taux de guérison dépassant les 95 %.

### Incidence et mortalité

Les estimations faites pour l'année 2008 au niveau mondial font état de 52 322 nouveaux cas de cancer du testicule (correspondant à une incidence ou taux annuel standardisé de 1,5 cas pour 100 000 hommes-année). Il constitue le 21<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme<sup>43</sup>. L'incidence est plus élevée dans les pays développés (4,6) que dans les pays en voie de développement (0,8). C'est en Europe du Nord que l'on observe les taux les plus élevés (12,9 en Norvège ; 10,3 au Danemark) avec néanmoins des variations importantes entre pays proches (2,3 en Lituanie ; 5,1 en Finlande). Aux États-Unis, l'incidence est élevée chez les populations blanches non-hispaniques, intermédiaire chez les hispaniques et faible chez les populations asiatiques et noires<sup>44</sup>. En termes de mortalité, avec 9 874 décès, le cancer du testicule est en 23<sup>e</sup> position des causes de décès par cancer (correspondant à un taux annuel standardisé de 0,3 décès pour 100 000 hommes)<sup>1</sup>.

43. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/>

44. SEER, <http://seer.cancer.gov/>

Des projections pour l'année 2011 de l'incidence et de la mortalité par cancer du testicule en France métropolitaine<sup>45</sup>, issues d'une modélisation des données d'incidence provenant des registres jusqu'en 2006 et des données de mortalité observées sur la France entière jusqu'en 2008 estiment en 2011 la survenue de 2 324 nouveaux cas, correspondant à une incidence standardisée de 7,4 pour 100 000 hommes et 86 décès, correspondant à une mortalité standardisée de 0,2 pour 100 000 hommes. À noter que les données Globocan pour l'année 2008 estiment l'incidence en France métropolitaine à 7,1 cas pour 100 000 hommes.

En Outremer, des données d'incidence ne sont disponibles que pour la Martinique. Sur la période 2003 à 2008, l'incidence annuelle du cancer du testicule a été estimée à 1,2 pour 100 000 hommes alors qu'elle était parmi les départements métropolitains couverts par les registres Francim entre 4,6 (Somme) et 8,3 (Bas-Rhin)<sup>46</sup>. Cette plus faible incidence constatée en Martinique comparée à la France métropolitaine n'est pas surprenante, le cancer du testicule étant peu fréquent parmi les populations originaires de l'Afrique subsaharienne.

Bien que l'incidence du cancer du testicule soit faible, elle augmente depuis de nombreuses décennies dans divers pays du monde, en particulier les pays industrialisés. Cette augmentation concerne aussi bien les tumeurs séminomateuses que non-séminomateuses. Aux États-Unis, l'augmentation annuelle de l'incidence a été de 2,3 % sur la période 1975 à 1989 et de 0,8 % sur la période comprise entre 1989 et 2008<sup>47</sup>. En France, le taux d'incidence du cancer du testicule a augmenté de 2,5 % par an entre 1980 et 2005<sup>48</sup>. Mais c'est dans les pays du Nord de l'Europe que l'augmentation de l'incidence au cours du temps a été la plus frappante, dépassant les 4,9 % annuels en Lituanie (Richiardi et coll., 2004). En revanche, dans d'autres régions du monde, Chine ou Japon, ou bien parmi les populations d'origine africaine, l'incidence est restée stable.

L'analyse détaillée de l'évolution temporelle de l'incidence du cancer du testicule a clairement montré que la prise en compte de la cohorte de naissance est plus pertinente que celle de l'année du diagnostic (Bergström et coll., 1996 ; Ekblom et coll., 1998 ; Bray et coll., 2006). Cela a permis de mieux détailler le début de l'évolution séculaire de l'incidence de ce cancer. C'est ainsi que le début de l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule aurait pris place à la fin du 19<sup>e</sup> siècle en Angleterre et au Pays de Galles, au tout début

---

45. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

46. <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/francim2011/default.htm>

47. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Statistics. SEER Stat Fact Sheets: Testis: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>

48. [http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf)

du 20<sup>e</sup> siècle au Danemark, Norvège et Suède et vers 1920 en Allemagne, Finlande et Pologne (Joffe, 2001). Cette augmentation a concerné toutes les cohortes de naissances en Allemagne, Finlande et Pologne alors qu'une interruption de l'augmentation a été constatée au Danemark, en Norvège et en Suède entre 1930 et 1945.

Contrairement à l'incidence, l'évolution séculaire de la mortalité du cancer du testicule s'est caractérisée, en particulier dans les pays industrialisés, par une diminution significative. En France, entre 1980 et 2005 le taux de mortalité a diminué de 4,4 % par an en moyenne<sup>49</sup>. Cela est la conséquence de l'introduction, au milieu des années 1970, des chimiothérapies permettant de guérir la grande majorité des cancers du testicule, y compris ceux présentant d'emblée des métastases.

## Diagnostic et traitement

Le diagnostic du cancer est facilement évoqué par la présence d'une masse anormale, généralement dure et irrégulière dans l'un des testicules. Il est confirmé par des examens complémentaires tels que l'échographie, l'échographie-doppler ou une IRM. L'ablation du testicule constitue la première étape du traitement sans entraîner d'infertilité dans la mesure où l'autre testicule est intact. Toutefois, par précaution et compte tenu de l'impact délétère des traitements qui suivront (radiothérapie, chimiothérapie) sur la lignée germinale, il est conseillé au patient de faire une préservation de sperme. L'examen anatomopathologique définira, en fonction du type histologique, de la conduite à tenir. Les tumeurs séminomateuses font appel généralement à une radiothérapie, alors que les non séminomateuses ont plus facilement recours à la chimiothérapie. Le pronostic est très bon, le taux de guérison dépassant les 95 % pour les séminomes et de 98 % pour les tumeurs non séminomateuses localisés. En cas de métastases, le taux de survie dépasse les 85 %.

## Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie du cancer du testicule est méconnue. La non ou mauvaise descente des testicules dans le scrotum, en particulier avant l'âge de 6 ans, constitue le principal facteur de risque identifié à ce jour. Il n'existe pas de caractère familial ou héréditaire marqué favorisant la survenue de ce cancer. Cependant, la différence d'incidence constatée en fonction des origines ethniques, suggère l'implication de facteurs génétiques de susceptibilité.

49. [http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf)

L'augmentation de l'incidence du cancer du testicule interpelle sur les facteurs qui pourraient être à l'origine de cette variation séculaire et par conséquent sur l'étiologie de la maladie. Contrairement au cancer de la prostate, l'augmentation de la fréquence et de l'incidence du cancer du testicule ne peut pas être expliquée ni par l'amélioration des procédures de diagnostic ni par le vieillissement des populations. Tenant compte de l'âge de survenue du cancer du testicule, la période prénatale et la puberté ont été (et sont toujours) considérées comme des fenêtres critiques exposants à des facteurs de risque. Pour certains auteurs, l'augmentation de l'incidence serait la conséquence de l'exposition des populations à des agents chimiques produits et disséminés par l'Homme à partir de la seconde moitié du 20<sup>e</sup> siècle. Cela ne constitue qu'une hypothèse qui n'est que partiellement compatible avec l'augmentation de l'incidence constatée dès le début du 20<sup>e</sup> siècle dans certains pays.

Quoi qu'il en soit, l'influence des substances chimiques, utilisées dans un contexte professionnel ou disséminées dans l'environnement, dans la genèse du cancer du testicule a été à l'origine de nombreux travaux épidémiologiques. Les principales catégories de produits étudiées ont été celles employées dans le secteur agricole (pesticides), les produits issus de l'industrie lourde et de l'industrie de transformation (zinc, cadmium, nickel), de l'industrie du papier et de la chimie (PVC, PCB). Les pesticides, du fait de leur emploi généralisé dans le secteur agricole, leur diversité d'utilisation tant dans un contexte professionnel que domestique ont particulièrement attiré l'attention des chercheurs. Certains d'entre eux pourraient, de par leurs propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens), agir à des étapes critiques de la différenciation des gonades et/ou de la descente testiculaire et ainsi favoriser la survenue ultérieure d'un cancer du testicule.

## **Exposition aux pesticides et cancer du testicule**

### **Premières observations**

La prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparée à celle des milieux urbains a été signalée dans deux études datant de 1969 en Angleterre et Pays de Galles (Lipworth et Dayan, 1969) et en 1974 aux Pays-Bas (Talerman et coll., 1974). Une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis (Mills et coll., 1984) a montré que le risque de survenue du cancer du testicule était plus élevé chez les hommes travaillant dans le secteur agricole (OR=6,27 ; IC 95 % [1,83-21,49]). La même année, une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni utilisant les certificats de cause de décès, a montré un excès de risque, à la limite de la significativité, de décès par cancer du testicule chez les exploitants agricoles (McDowall et Balarajan, 1984). Cependant, ces conclusions ne furent pas confirmées par des études réalisées peu de temps après au Danemark (Jensen et coll., 1984) et aux États-Unis (Brown et Pottern, 1984 ; Sewell et coll., 1986).

En 1985, une revue résumant les études disponibles (études de mortalité, d'incidence et cas-témoins) aboutissait à des conclusions mitigées dans la mesure où seulement 3 études sur 6 montraient un excès de risque de cancer du testicule chez les agriculteurs (Blair et coll., 1985).

Il est à noter que la plupart de ces études portent sur de faible nombre de cas du fait de la faible incidence de la maladie. Cela est particulièrement accentué pour les études portant spécifiquement sur la mortalité, eu égard aux faibles taux de décès imputables à ce cancer.

### Méta-analyses

Deux méta-analyses, publiées l'une en 1992 et l'autre en 1998, se sont adressées aux études portant sur le risque de cancer (mortalité ou incidence) chez des populations résidentes dans des régions rurales caractérisées par une forte activité agricole (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998). Concernant le cancer du testicule, la première méta-analyse a porté sur 10 études, et le méta RR était de 0,88 (IC 95 % [0,79-1,03]). La seconde, portant sur 14 études a montré un méta RR de 0,97 (IC 95 % [0,87-1,08]). Cette dernière n'a pas montré d'excès ou défaut de risque qu'il s'agisse d'études de cohortes, de mortalité ou cas-témoins.

En résumé, les résultats des méta-analyses ne sont pas en faveur d'un excès de risque.

### Études de cohortes

En Suède, 254 117 travailleurs agricoles et 1 725 845 hommes travaillant dans d'autres secteurs ont été suivis au cours de la période 1961-1979. Un risque augmenté non significatif de survenue de cancer du testicule fut constaté chez les travailleurs agricoles (et parmi eux chez les applicateurs de pesticides disposant d'une licence d'emploi) comparés aux travailleurs non-agricoles (Wiklund et coll., 1989). Le suivi de cette cohorte jusqu'en 1991 n'a pas confirmé cette augmentation de risque chez les applicateurs de pesticides (Dich et coll., 1996).

Aux États-Unis, 33 658 applicateurs de pesticides dans l'État de Floride ont été comparés à 279 397 personnes-années issues de la population générale du même État au cours d'une période de suivi comprise entre 1975 et 1993 (Fleming et coll., 1999). Le risque de survenue du cancer du testicule a été retrouvé significativement plus élevé chez les applicateurs de pesticides (SIR=2,48 ; IC 95 % [1,57-3,72]). Cependant, cette même équipe n'a pas retrouvé d'excès de risque de décès par cancer du testicule chez les agriculteurs et applicateurs de pesticides (Fleming et coll., 2003).

En Finlande, une cohorte constituée de tous les hommes actifs professionnellement et nés entre 1906 et 1945 a fait l'objet d'un suivi entre 1971 et 1995. Les cas incidents de cancer du testicule (n=387) ont été identifiés par le registre du cancer finlandais. Aucun excès de risque n'a été retrouvé chez les exploitants agricoles (SIR=1,0 ; IC 95 % [0,8-1,4]) ou les ouvriers agricoles (SIR=1,0 ; IC 95 % [0,4-2,0]). Une matrice emploi-exposition couplée fut développée permettant d'attribuer à chaque métier une ou plusieurs catégories de substances chimiques tout en prenant en compte l'intensité et la durée d'exposition. Trois catégories d'exposition ont été construites : non exposé, faiblement exposé et fortement exposé. Un risque significativement élevé de cancer du testicule a été retrouvé chez les sujets fortement exposés aux insecticides (RR=3,26 ; IC 95 % [1,20-8,83]) ainsi qu'une relation dose-effet positive et significative (p de tendance < 0,05) a été retrouvée avec l'emploi de chacune des grandes catégories d'emploi de pesticides (herbicides, fongicides, insecticides) (Guo et coll., 2005).

Au Costa Rica, les causes de décès chez 40 959 travailleurs agricoles de la banane entre 1972 et 1979 et exposés au dibromo-chloro-propane (DBCP) ont été enregistrées jusqu'en 1999 (Hofmann et coll., 2006). Comparés à la population générale, aucun excès de risque significatif de cancer du testicule fut constaté chez les travailleurs agricoles (SMR=1,45 ; IC 95 % [0,53-3,15]).

Au Royaume-Uni, 62 960 applicateurs de pesticides disposant d'une licence d'utilisation ont été suivis entre 1987 et 2004 (Frost et coll., 2011). L'incidence et la mortalité par cancer ont été comparées à celle de la population générale britannique. Un risque de décès augmenté mais non significatif par cancer du testicule (basé sur 7 cas) a été constaté (SMR=1,95 ; IC 95 % [0,93-4,09]). Pour ce qui est de l'incidence, un risque augmenté significatif a été observé (SIR=1,26 ; IC 95 % [1,04-1,53]).

En 1993 a été initiée aux États-Unis une importante cohorte prospective intitulée *Agricultural Health Study* (AHS) dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord (Alavanja et coll., 1996). Constituée de 89 658 personnes, elle comprend une majorité d'exploitants agricoles disposant d'une licence les autorisant à appliquer des pesticides, des applicateurs professionnels de pesticides travaillant pour des entreprises spécialisées dans l'épandage de ces produits et les conjoints ou conjointes des applicateurs. En 2006 et après un suivi moyen de 10,8 années, aucun excès de risque de survenue de cancer du testicule n'a été constaté ni chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (SIR= 0,97 ; IC 95 % [0,67-1,37], n=32) ni chez les applicateurs professionnels (SIR=1,21 ; IC 95 % [0,45-2,64], n=6) (Koutros et coll., 2010).

Au Danemark, une cohorte de 3 156 jardiniers a fait l'objet d'une surveillance concernant la survenue de cancers entre 1975 et 2002 (Hansen et coll., 2007). Aucun excès de risque de survenue de cancer du testicule a été observé (SIR=1,01 ; IC 95 % [0,80-1,27]) et ce quel que soit les périodes de naissance (avant 1914, de 1915 à 1934 et après 1934).

En résumé, plusieurs études de cohortes, dont l'AHS, ne mettent pas en évidence d'excès de risque dans les populations agricoles. Cependant, trois études de cohortes (États-Unis, Finlande, Royaume-Unis) montrent des excès de risque (incidence) significatifs chez les applicateurs ou les sujets les plus fortement exposés.

### Études cas-témoins

Aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 323 cas de cancers du testicule et 658 témoins appariés à l'âge, au groupe ethnique et à la zone de résidence, a montré un risque élevé, mais non significatif, chez les agriculteurs propriétaires et gestionnaires (RR=1,9 ; IC 95 % [0,6-5,4]) mais pas chez les ouvriers agricoles (RR=0,6 ; IC 95 % [0,3-1,3]) (Van den Eeden et coll., 1991).

En France, une étude comparant 229 cas et 800 témoins a montré que le fait de résider dans une zone rurale ou avoir une activité régulière de jardinage était associé à une augmentation significative de risque de survenue de cancer du testicule (respectivement OR=1,63 ; IC 95 % [1,16-2,29] ; OR=1,84 ; IC 95 % [1,23-2,75]) (Walschaerts et coll., 2007). Cependant, ces associations disparaissaient dans un modèle multivarié prenant en compte des facteurs de confusions tels que les antécédents de cryptorchidie.

En résumé, en France l'excès de risque constaté dans une étude disparaît après ajustement en particulier sur les antécédents de cryptorchidie.

### Études portant sur les enfants d'hommes exposés

La survenue de cancers a été étudiée chez les enfants d'agriculteurs norvégiens nés au cours de la période 1952-1991 (Kristensen et coll., 1996). Comparé à la population générale, les enfants d'agriculteurs présentaient un excès de risque significatif de survenue de cancer du testicule (SIR=1,24 ; IC 95 % [1,01-1,52]). Cependant, aucune information n'est rapportée concernant l'emploi de pesticides, les auteurs mettant l'accent exclusivement les fertilisants azotés et phosphorés.

En Suède, une étude s'est intéressée au risque de survenue de cancers chez les enfants nés entre 1958 et 1994 de parents applicateurs de pesticides au cours de la période 1965-1976 (Rodvall et coll., 2003). Aucun excès de risque de survenue de cancer de testicule n'a été observé (SIR=1,19 ; IC 95 % [0,13-4,28]).

En résumé, sur les deux études menées dans les pays du Nord de l'Europe, l'une présente un excès de risque significatif (enfants d'agriculteurs) l'autre pas (enfant d'applicateurs).

## Exposition aux substances actives et cancer du testicule

### Études centrées sur des catégories de pesticides ou matières actives

Une étude aux États-Unis s'est intéressée aux causes de décès chez des hommes ayant été potentiellement exposés à des composés bromés entre 1935 et 1976. Un excès significatif de décès par cancer du testicule (2 cas observés pour 0,11 attendus,  $p < 0,05$ ) a été constaté chez les hommes ayant été en contact avec des composés bromés autres que le pesticide DBCP (dibromo-chloropropane) ou les retardateurs de flammes (le 2,3-dibromopropyl phosphate) ou les polybromobiphényles. Les cas concernés avaient en commun une exposition au bromure de méthyle (Wong et coll., 1984).

Toujours aux États-Unis, une étude écologique a étudié par régression linéaire multiple le lien qui pourrait exister entre des mesurages de DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène), le principal métabolite du DDT (dichlorodiphényltrichloroethane), dans des prélèvements de graisse sous-cutanée et les taux de décès par cancer du testicule dans divers États (Cocco et Benichou, 1998). Aucune corrélation n'a été retrouvée.

Une étude réalisée parmi les travailleurs d'une usine de production de l'insecticide alachlor située dans l'Iowa aux États-Unis n'a pas montré d'excès de risque significatif de survenue de cancer du testicule sur la période 1968 à 1999 (SIR=2,35 ; IC 95 % [0,49-6,86]) (Acquavella et coll., 2004).

La mortalité par cancer a été étudiée chez 21 863 travailleurs provenant de 12 pays et de 36 cohortes exposés aux herbicides de type phénoxy ou chlorophénols et contaminés ou pas par des dioxines (Kogevinas et coll., 1997). Aucun excès de mortalité par cancer du testicule n'a pu être constaté chez les hommes exposés aux herbicides chlorophénoxy qu'ils soient contaminés par les dioxines (SMR=1,31 ; IC 95 % [0,36-3,35]) ou pas (SIR= 1,33 ; IC 95 % [0,28-3,90]).

Parmi les matières actives étudiées au sein de la cohorte AHS, seul l'alachlor a fait l'objet d'une étude au regard du cancer du testicule (Lee, 2004). Aucune association n'a été retrouvée entre l'utilisation d'alachlor et le risque de survenue du cancer du testicule (RR=0,75 ; IC 95 % [0,25- 2,23]).

Une étude de mortalité réalisée aux États-Unis parmi les travailleurs de l'industrie chimique n'a pas montré d'excès de risque de décès chez les hommes exposés au 2,4 D (SMR=2,24 ; IC 95 % [0,03-12,47]) (Burns et coll., 2010).

En résumé, une majorité des études n'a pas pu mettre en évidence d'association avec une matière active à l'exception du bromure de méthyle.

## Études couplées à des mesures biologiques des expositions

Plusieurs études de type cas-témoins ont été réalisées au cours de ces dernières années, et sont résumées sur le tableau 9.I. Elles concernent exclusivement des pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme.

Aux États-Unis, une étude disposant de prélèvements sanguins obtenus en moyenne 14 ans avant le diagnostic a mesuré les concentrations circulantes de divers pesticides organochlorés chez 754 cas de cancer du testicule et 928 témoins issus de la population générale (McGlynn et coll., 2008). Les cas et les témoins ont été appariés à l'année de naissance et à l'année de prélèvement. Les données ont été ajustées aux antécédents familiaux de cancer du testicule, de testicule non descendu et à l'indice de masse corporelle. Les auteurs ont rapporté une association significative, avec une relation dose-effet significative, entre le risque de survenue du cancer du testicule et les concentrations plasmatiques en chlordanes (cis-nonachlore et trans-nonachlore) ainsi qu'avec le DDE.

Une autre étude réalisée aux États-Unis et portant sur la comparaison entre 248 cas de cancer du testicule et 630 témoins n'a pas montré d'association avec les concentrations circulantes en onze pesticides organochlorés (Biggs et coll., 2008). Les résultats pour les différents pesticides sont détaillés dans le tableau 9.I.

Une étude portant sur des donneurs de sang ayant participé au programme *Janus Serum Bank* en Norvège a comparé les concentrations plasmatiques en pesticides organochlorés chez 49 sujets ayant développé un cancer du testicule à 51 témoins (Purdue et coll., 2009). Les cas et les témoins ont été appariés à l'âge au prélèvement, à l'année de prélèvement et à la zone de résidence. Un excès de risque non significatif de survenue du cancer du testicule a été retrouvé associé à certaines molécules (DDE, heptachlor époxyde, chlordanes, dieldrine et hexachlorobenzène). La portée de cette étude se trouve limitée par les effectifs réduits.

Une étude suédoise s'est intéressée aux concentrations plasmatiques en 8 pesticides ou métabolites organochlorés chez des cas hospitaliers et des témoins sélectionnés parmi la population générale ainsi que chez leurs mères (Hardell et coll., 2003). Les résultats montrant un excès de risque de survenue de cancer du testicule en lien avec l'exposition au cis-nonachlordane sont de portées limitées tenant compte des faibles effectifs étudiés. Les auteurs ont souhaité également tester l'hypothèse selon laquelle une exposition maternelle pendant la grossesse pourrait favoriser la survenue ultérieure d'un cancer du testicule chez la descendance. Des concentrations plasmatiques plus élevées en hexachlorobenzène et divers chlordanes (cis-chlordane, trans-nonachlordane et cis-nonachlordane) ont été retrouvées chez les mères des cas comparés aux mères des témoins. Mais ici encore, outre les effectifs réduits, les expositions maternelles mesurées en moyenne 30 ans après la période critique (grossesse) limitent la crédibilité des conclusions.

Une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte de 9 744 garçons nés vivants a étudié les éventuelles associations entre les concentrations circulantes maternelles en certains organochlorés et le risque de survenue de cancer du testicule (Cohn et coll., 2010). Quinze cas et 45 témoins appariés à l'âge de naissance ont été comparés. Ni les concentrations plasmatiques en DDT ni celles en DDE n'ont été trouvées associées à une modification de risque. Seul le rapport DDT/DDE était associé à un excès de risque de survenue de cancer du testicule. Les faibles effectifs de cette étude rendent les conclusions difficilement interprétables.

Plus récemment, une étude italienne a comparé les concentrations plasmatiques en DDE et en hexachlorobenzène (HCB) chez 50 cas de cancers du testicule et 48 témoins (Giannandrea et coll., 2011). Le taux de détection était de 18 et 3 % pour le DDE et le HCB respectivement. Les auteurs observent un risque augmenté mais non significatif de survenue de cancer du testicule chez les sujets ayant des valeurs détectables de DDE et significatif chez les sujets ayant des valeurs détectables de DDE et/ou de HCB. Ici encore, les faibles effectifs et le faible pourcentage de valeurs détectables ne permet pas de donner du crédit à cette étude.

En résumé, les résultats significatifs les plus fréquemment retrouvés concernent les chlordanes et le DDT (DDE). Cependant, les effectifs réduits de certaines études limitent leur portée.

### **Plausibilité biologique**

La plupart des études visant à établir un lien éventuel entre l'utilisation de pesticides et le risque de survenue de cancer du testicule sont peu informatives au regard des familles chimiques et matières actives. Seuls des pesticides halogénés, bromés ou chlorés, ont fait l'objet d'études plus spécifiques et parmi eux quelques associations positives ont été identifiées.

L'exposition au fumigant bromure de méthyle a été associée à un risque augmenté et significatif de décès par cancer du testicule (Wong et coll., 1984). Cette substance a été classée comme « peu probable d'être cancérogène pour l'Homme » par l'EPA et « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme » par l'IARC. Mais selon la classification Cancérogène-Mutagène-Reprotoxiques de l'Union européenne, le bromure de méthyle a été classé en catégorie 2 (substances et préparations préoccupantes pour l'Homme en raison d'effets cancérogènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes)<sup>50</sup>.

---

50. <http://www.substitution-cmr.fr/fileadmin/mediatheque/Reglementation/r%C3%A8glement%20CLP-annexe%20VI.pdf>

Parmi les pesticides organochlorés, les études fondées sur leurs dosages dans le sang tendent à montrer que certains d'entre eux (DDE et chlordanes) sont associés à un risque accru de survenue de cancer du testicule. Le DDE, principal métabolite du DDT et particulièrement rémanent dans l'environnement et dans les organismes, est un antagoniste du récepteur des androgènes (Kelce et coll., 1995). Mais on peut s'interroger si ce ne sont pas les propriétés œstrogéniques du DDT, la molécule mère, qui devraient être prises en considération (Bitman et coll., 1968). Les chlordanes sont en revanche considérés comme des agonistes des récepteurs aux œstrogènes (Lemaire et coll., 2006). Aujourd'hui, il reste difficile d'expliquer comment des substances ayant des propriétés hormonales apparemment divergentes pourraient intervenir dans le même sens en favorisant la survenue d'un cancer du testicule.

### Fenêtres critiques d'exposition

Le cancer du testicule survient dans la grande majorité des cas chez les jeunes adultes. Cela interpelle sur la période de la vie où des facteurs étiologiques pourraient intervenir. Lorsqu'on se penche sur l'emploi de pesticides dans un contexte professionnel, ce sont les années d'exposition à l'âge adulte qui sont prises en compte. Mais tenant compte de l'âge médian de survenue de ce cancer, il faut constater que la période d'exposition est particulièrement réduite (une dizaine d'années). Même si ce n'est pas une règle absolue, on considère que plusieurs décennies d'exposition à un xénobiotique sont nécessaires pour que ceux-ci contribuent à la survenue d'une pathologie tumorale. On peut donc s'interroger sur la portée des études visant comme période critique l'âge adulte et donc les populations exposées professionnellement aux pesticides.

D'autres fenêtres critiques ont été considérées telles que la période prénatale, la période postnatale précoce, la période pré ou pubertaire, où les testicules subissent des processus de développement, croissance, maturation ou stimulation hormonale. Un grand intérêt a été suscité par la période prénatale car le seul facteur de risque majeur du cancer du testicule identifié à ce jour est le testicule non descendu, la descente testiculaire étant un processus qui prend place, en plusieurs étapes, au cours de la grossesse. Certains auteurs ont associé la survenue du testicule non descendu à celui du cancer du testicule par une origine commune liée à l'exposition intra-utérine à des perturbateurs endocriniens. Cette association a été regroupée sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire. Cependant, l'existence de ce syndrome est toujours discutée de nos jours. Peu d'études épidémiologiques ont porté sur les expositions aux pesticides au cours de ces périodes sensibles, en particulier la période prénatale (Hardell et coll., 2003 ; Cohn et coll., 2010). Les études rétrospectives se trouvent confrontées aux difficultés de reconstitution des expositions ayant eu lieu de nombreuses années auparavant, qui plus est chez la maman. Pour ce qui est des études prospectives, elles sont inexistantes, et celles qui débuteraient demanderont de nombreuses années de suivi avant de pouvoir conclure.

En résumé, l'exposition pendant la période prénatale, postnatale précoce, pré ou pubertaire, périodes sensibles pour le développement et la maturation du testicule, est rarement prise en compte dans les études.

### Interactions

Partant de la population de cas et témoins précédemment citée (McGlynn et coll., 2008), les auteurs se sont intéressés aux interactions qui pourraient exister avec des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des hormones, en particulier stéroïdiennes (CYP17A1, CYP1A1, HSD17B1, HSD17B4 et AR) (Chia et coll., 2010). Deux variants de CYP1A1, rs1456432 et rs7495708, modifient les associations retrouvées avec le trans-chlordane et les chlordanes totaux. Parmi les hommes présentant l'allèle minoritaire du variant rs1456432, un risque augmenté de survenue de cancer du testicule a été retrouvé associé au 4<sup>e</sup> quartile d'exposition au trans-chlordane (OR=1,90 ; IC 95 % [1,01-3,56] ; p d'interaction=0,024) ainsi qu'au 4<sup>e</sup> quartile d'exposition aux chlordanes totaux (OR=2,07 ; IC 95 % [1,09-3,92] ; p d'interaction=0,014). Des résultats similaires ont été obtenus parmi les hommes présentant l'allèle minoritaire du variant rs7495708. Biggs et coll. (2008) ont étudié l'influence que pourraient avoir les polymorphismes de répétitions des trinuécléotides CAG et GGN présents dans l'exon 1 du récepteur des androgènes. Ces variants n'induisent pas de modification du risque mesuré entre l'exposition au DDE et la survenue de cancer du testicule.

En résumé, certains variants de gènes (CYP1A1) impliqués dans le métabolisme des hormones pourrait être impliqué dans un risque augmenté de survenue de cancer du testicule en lien avec l'exposition aux chlordanes.

**En conclusion**, la prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparés à des milieux urbains a été signalée pour la première fois en 1969 sans être confirmée dans les années suivantes. En 1985, une revue de la littérature mentionnait que sur six études portant sur le risque de survenue de cancer du testicule chez des populations agricoles, trois de ces études montraient des associations positives et trois autres aucune association.

Deux méta-analyses publiées en 1992 et en 1998, se sont intéressées aux études portant sur le risque de cancer (mortalité ou incidence) chez des populations résidant dans des régions rurales à forte activité agricole. Aucune n'a montré d'excès de risque de cancer de testicule.

La cohorte AHS aux États-Unis après un suivi moyen de plus de 10 années, n'a pas montré d'excès de risque de survenue de cancer du testicule ni chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides ni chez les applicateurs professionnels.

Plusieurs autres études de cohorte menées parmi des populations agricoles ou applicateurs de pesticides dans divers pays du monde (Suède, États-Unis, Finlande, Costa-Rica, Royaume-Uni, Danemark) n'ont pas globalement rapporté d'association significative. Trois études (États-Unis, Royaume-Uni, Finlande) ont présenté des excès de risque significatifs de survenue de cancer de testicule chez les applicateurs ou les sujets les plus exposés. L'étude finlandaise a montré une relation dose-effet significative avec l'emploi d'herbicides, fongicides et insecticides.

Quelques études de type cas-témoins, dont une réalisée ces dernières années en France, n'ont pas permis de mettre en évidence d'association significative entre les activités agricoles ou de jardinage, et le risque de cancer du testicule.

Le risque de survenue de cancer du testicule chez les enfants d'agriculteurs ou d'applicateurs de pesticides a fait l'objet de deux études. L'une réalisée en Norvège chez les agriculteurs (sans information sur l'emploi de pesticides) a montré un excès de risque significatif alors que celle réalisée en Suède chez les applicateurs de pesticides n'a pas montré d'augmentation du risque.

Il est actuellement difficile de conclure dans un sens ou dans un autre sur le risque que représente l'exposition aux pesticides sur la survenue du cancer du testicule. Outre les mesures peu discriminantes des expositions aux pesticides, plusieurs raisons peuvent être évoquées. Le cancer du testicule est un cancer rare. De ce fait, un grand nombre d'études manquent de la puissance requise. Par ailleurs, on ignore quelle serait la période sensible ou critique. L'hypothèse de la période prénatale comme fenêtre critique à l'action de xénobiotiques, dont les pesticides, est sérieusement à considérer. Toutefois, sa vérification se trouve confrontée à l'absence d'études prospectives d'envergure permettant d'y répondre et aux délais importants qu'elles nécessiteront avant de conclure si jamais elles étaient mises en œuvre.

Parmi les matières actives qui ressortent le plus fréquemment associées à un risque accru de cancer du testicule, figurent le DDE, principal métabolite persistant du DDT ainsi que dans une moindre mesure certains chlordanes.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA J, DELZELL E, CHENG H, LYNCH C, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61**(8): 680-685

ALAVANJA M, SANDLER D, MCMASTER S, ZAHM S, MCDONNELL C et coll. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369

BERGSTRÖM R, ADAMI HO, MÖHNER M, ZATONSKI W, STORM H, et coll. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *Natl Cancer Inst* 1996, **88**(11): 727-733

BIGGS ML, DAVIS MD, EATON DL, WEISS NS, BARR DB, et coll. Serum organochlorine pesticide residues and risk of testicular germ cell carcinoma: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(8) : 2012-2018

BITMAN J, CECIL HC, HARRIS SJ, FRIES GF. Estrogenic activity of o,p'-DDT in the mammalian uterus and avian oviduct. *Science* 1968, **162** : 371-372

BLAIR A, MALKER H, CANTOR KP, BURMEISTER L, WIKLUND K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health* 1985, **11**(6) : 397-407

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BRAY F, RICHIARDI L, EKBOM A, FORMAN D, PUKKALA E, et coll. Do testicular seminoma and nonseminoma share the same etiology? Evidence from an age-period-cohort analysis of incidence trends in eight European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15**(4) : 652-658

BROWN LM, POTTERN LM. Testicular cancer and farming. *Lancet* 1984, **1**(8390) : 1356

BURNS CJ, BODNER KM, JAMMER BL, COLLINS JJ, SWAEN GH. Mortality surveillance of a US wide cohort of chemical industry workers. *J Occup Environ Med* 2010, **52**(10) : 982-987

CHIA VM, LI Y, QURAIISHI SM, GRAUBARD BI, FIGUEROA JD, WEBER JP, et coll. Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumour risk by hormone-metabolizing genes. *Int J Androl* 2010, **33**(4): 588-596

COCCO P, BENICHOU J. Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene in the United States. *Oncology* 1998, **55**(4) : 334-339

COHN BA, CIRILLO PM, CHRISTIANSON RE. Prenatal DDT exposure and testicular cancer: a nested case-control study. *Arch Environ Occup Health* 2010, **65**(3) : 127-134

DICH J, WIKLUND K, HOLM LE. Testicular cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22**(1) : 66

EKBOM A, AKRE O. Increasing incidence of testicular cancer-birth cohort effects. *APMIS* 1998, **106**(1) : 225-229

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999, **41**(4) : 279-288

FLEMING LE, GÓMEZ-MARÍN O, ZHENG D, MA F, LEE D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003, **43**(2) : 227-233

FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 2011, **61**(5) : 303-310

- GIANNANDREA F, GANDINI L, PAOLI D, TURCI R, FIGÀ-TALAMANCA I. Pesticide exposure and serum organochlorine residuals among testicular cancer patients and healthy controls. *J Environ Sci Health B* 2011, **46**(8) : 780-787
- GUO J, PUKKALA E, KYRÖNEN P, LINDBOHM ML, HEIKKILÄ P, KAUPPINEN T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control* 2005, **16**(2) : 97-103
- HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33**(6) : 465-469
- HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSTRÖM G, CARLBERG M, DREIFALDT AC, et coll. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003, **111**(7) : 930-934
- HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12**(4) : 321-328
- JENSEN OM, OLSEN JH, OSTERLIND A. Testis cancer risk among farmers in Denmark. *Lancet* 1984, **1**(8380) : 794
- JOFFE M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med.* 2001, **58**(4) : 281-287
- KELCE WR, STONE CR, LAWS SC, GRAY LE, KEMPPAINEN JA, WILSON EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995, **375**(6532) : 581-585
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145**(12) : 1061-1075
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105
- KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, BYE AS, VAGSTAD N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5**(1) : 3-9
- LEE W. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 373-280
- LEMAIRE G, MNIF W, MAUVAIS P, BALAGUER P, RAHMANI R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 2006, **79**(12) : 1160
- LIPWORTH L, DAYAN AD. Rural preponderance of seminoma of the testis. *Cancer* 1969, **23**(5) : 1119-1122
- MCDOWALL M, BALARAJAN R. Testicular cancer and employment in agriculture. *Lancet* 1984, **1** : 510-511

MCGLYNN KA, QURAIISHI SM, GRAUBARD BI, WEBER JP, RUBERTONE MV, ERICKSON RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008, **100**(9) : 663-671

MILLS PK, NEWELL GR, JOHNSON DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1984, **1** : 207-210

PURDUE MP, ENGEL LS, LANGSETH H, NEEDHAM LL, ANDERSEN A, et coll. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 2009, **117**(10):1514-1519

RICHIARDI L, BELLOCCOR, ADAMI HO, TORRÅNG A, BARLOW L, et coll. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13**(12) : 2157-2166

RODVALL Y, DICH J, WIKLUND K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med* 2003, **60**(10) : 798-801

SEWELL CM, CASTLE SP, HULL HF. Testicular cancer and employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1986, **I** : 553

TALERMAN A, KAALEN JG, FOKKENS W. Rural preponderance of testicular neoplasms. *Br J Cancer* 1974, **29**(2) : 176-178

VAN DEN EEDEN SK, WEISS NS, STRADER CH, DALING JR. Occupation and the occurrence of testicular cancer. *Am J Ind Med* 1991, **19**(3) : 327-337

WALSCHAERTS M, MULLER A, AUGER J, BUJAN L, GUÉRIN JF, et coll. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl* 2007, **30**(4) : 222-229

WIKLUND K, DICH J, HOLM LE, EKLUND G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989, **46**(11) : 809-814

WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41**(1) : 15-24

**Tableau 9.1 : Pesticides organochlorés et cancer du testicule : études utilisant des marqueurs biologiques pour mesurer les expositions**

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)	
McGlynn et coll., 2008	Population générale	754/928	Sang	Cis-nonachlore	39	0,003 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,56 [1,11-2,18] <sup>a</sup>
				Trans-nonachlore	96	0,016 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,46 [1,07-2,00] <sup>b</sup>
				Oxychlorane	98	0,012 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,0 †
				Chlordanes totaux	NP	Non précise	1,51 [1,09-2,10] <sup>b</sup>
				p,p'-DDE	98	0,25 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,71 [1,23-2,38] <sup>c</sup>
				p,p'-DDT	19	0,025 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,0 †
				β-HCH	83	0,008 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,0 †
				Mirex	41	0,006 µg/g lipides <sup>d</sup>	1,0 †
				β-HCH	95	0,004 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				γ-HCH	76	0,001 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				Dieldrin	80	0,007 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				Hexachlorobenzène	100	0,025 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				Heptachlor epoxide	90	0,004 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
Biggs et coll., 2008	Population générale	246/630	Sang	Mirex	95	0,002 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				p,p'-DDT	97	0,004 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				o,p'-DDT	67	0,0008 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				p,p'-DDE	100	0,153 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				Oxychlorane	87	0,006 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †
				Trans-nonachlor	99	0,0010 µg/g lipides <sup>e</sup>	1,0 †

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]				
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)					
Purdue et coll., 2009	Population générale	49/51	Sang	op-DDT	>50	0,016 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †				
				p,p'-DDT	>50	0,194 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				p,p'-DDE	>50	1,833 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Heptachlor epoxide	>50	0,012 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Oxychlordane	>50	0,012 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Trans-nonachlore	>50	0,020 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Chlordanes totaux	>50	0,045 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				β-HCH	>50	0,130 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Dieldrine	>50	0,055 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				γ-HCH	>50	0,007 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Hexachlorobenzène	>50	0,568 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>i</sup>				
				Mirex	>50	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †				
				Hardell et coll., 2003	Cas hospitaliers/ témoins issus de la population générale	27 à 40 cas/26 à 30 témoins	Sang	Hexachlorobenzène	NP	0,022 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †
								p,p'-DDE	NP	0,098 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †
								cis-Heptachlordane	NP	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>g</sup>
cis-chlordane	NP	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †								
Oxychlordane	NP	0,006 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †								
MC6	NP	0,002 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †								
Trans-nonachlordane	NP	0,008 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †								
Cis-Nonachlordane	NP	0,0003 µg/g lipides <sup>a</sup>	2,6 [1,2-5,7] <sup>h</sup>								
Chordanes totaux	NP	0,021 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †								
Purdue et coll., 2009	Population générale	49/51	Sang					Hexachlorobenzène	NP	0,031 µg/g lipides <sup>a</sup>	4,4 [1,7-12,0] <sup>h</sup>
								p,p'-DDE	NP	0,324 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †
								Cis-Heptachlordane	NP	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>g</sup>
								Cis-chlordane	NP	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	2,5 [0,99-6,1] <sup>h</sup>
								Oxychlordane	NP	0,009 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 † <sup>g</sup>
								MC6	NP	0,004 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †
				Trans-nonachlordane	NP	0,013 µg/g lipides <sup>a</sup>	4,1 [1,5-11,0] <sup>h</sup>				
				Cis-Nonachlordane	NP	0,001 µg/g lipides <sup>a</sup>	3,1 [1,2-7,8] <sup>h</sup>				
				Chordanes totaux	NP	0,032 µg/g lipides <sup>a</sup>	1,0 †				

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)	
Giannandrea et coll, 2011	Cas-témoins hospitalier	50/48	Sang	p,p'-DDE Hexachlorobenzene pp'-DDE + hexachlorobenzene	18 3	Max 1,2 ng/ml Max 0,83 ng/ml	<b>3,21 [0,77-13,3]</b> <sup>i</sup> p=0,087 <sup>j</sup>
Cohn et coll, 2010	Cohorte <i>Child Health Developmental Studies</i>	15/45	Sang maternel	pp'- DDT pp'- DDE op'-DDT pp'-DDT/pp'-DDE	19 100 100 77	11,89 ng/ml <sup>d</sup> 53,84 ng/ml <sup>d</sup> 0,36 ng/ml <sup>d</sup>	<b>3,34 [1,09-10,17]</b> <sup>i</sup> 1,0 <sup>†</sup> 1,0 <sup>†</sup> 1,0 <sup>†</sup> <b>3,56 [1,34-11,88]</b> <sup>k</sup>

† Risque non différent de 1

<sup>a</sup> OR du quatrième quartile. P de tendance 0,009 avec quartiles croissants

<sup>b</sup> OR du quatrième quartile. P de tendance 0,03 avec quartiles croissants

<sup>c</sup> OR du quatrième quartile. P de tendance 0,0002 avec quartiles croissants

<sup>d</sup> valeurs médianes des échantillons détectables chez les témoins ou valeurs médianes des échantillons chez l'ensemble des cas et des témoins

<sup>f</sup> OR non significatif et supérieur à 2 pour le troisième tercile

<sup>g</sup> OR non significatif et supérieur à 2 pour les valeurs supérieures à la médiane chez les témoins

<sup>h</sup> OR pour les valeurs supérieures à la médiane chez les témoins

<sup>i</sup> OR pour les valeurs supérieures à la limite de détection (0,2 ng/ml)

<sup>j</sup> p de Fisher : proportion de valeurs au dessus de la limite de détection (0,2 ng/ml) chez les cas et chez les témoins

<sup>k</sup> OR du quatrième quartile



# 10

## Mélanomes malins cutanés

Les cancers cutanés sont essentiellement de trois types : les mélanomes cutanés (qui font l'objet de ce chapitre), les cancers épidermoïdes et les cancers basocellulaires dont l'enregistrement par des registres de cancers a évolué dans le temps et est même abandonné par de nombreux registres pour des raisons variées (forte incidence, pas de capacité à produire des métastases, survenue essentiellement liée aux expositions chroniques aux UV, difficultés voire impossibilité à atteindre l'exhaustivité...). Ces deux derniers types de cancers ne seront pas traités dans ce chapitre. Le mélanome cutané se développe soit à partir d'un naevus latéralement puis verticalement soit indépendamment de tout naevus (Erdei et Torres, 2010). Il existe quatre types principaux de mélanomes cutanés : le mélanome superficiel extensif (environ 70 à 80 % des cas), le mélanome de Dubreuilh (environ 5 à 10 % des cas), le mélanome acro-lentigineux (ou mélanome des extrémités, 5 % des cas chez les caucasiens et jusqu'à 60 % des cas chez les africains) et le mélanome nodulaire (5 à 20 % des cas) (Inca, 2010).

### Incidence et mortalité

Au niveau mondial, les mélanomes cutanés représentent environ 200 000 nouveaux cas de cancers chaque année pour environ 46 000 décès annuels (Ferlay et coll., 2010). L'évolution annuelle montre une progression de l'incidence d'environ 3 à 7 % chez les individus de type caucasien, essentiellement attribuable à un accroissement de la détection précoce mais aussi à une évolution des pratiques individuelles d'exposition aux rayons UV naturels ou artificiels (Erdei et Torres, 2010).

Avec environ 9 800 nouveaux cas estimés en France en 2011 le mélanome se situe au 9<sup>e</sup> rang des cancers. Le taux pour 100 000 personne-années est de 9,7 chez les hommes (47 %) et 10,1 chez les femmes (tableau 10.I). Le mélanome représente 2,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers et se place au 8<sup>e</sup> rang des cancers masculins (environ 4 680 cas estimés, soit 2,3 % de l'incidence des cancers masculins) et au 6<sup>e</sup> rang des cancers féminins (environ 5 100 cas estimés, soit 3,2 % de l'incidence des cancers féminins) (InVS et Inca, 2011).

Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence du mélanome est en forte augmentation en France depuis 1980 avec toutefois un ralentissement de cette évolution en 2000. Ainsi, entre 1980 et 2005, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a augmenté en moyenne chez l'homme de 4,7 % par an et de 3,4 % chez la femme. Elle n'était plus que de 0,8 % par an chez l'homme et 0,5 % par an chez la femme entre 2000 et 2005 (Inca, 2011).

Le mélanome se situe au 16<sup>e</sup> rang des décès par cancer, et représente 1,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont respectivement de 1,7 et de 1,0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et chez la femme (tableau 10.I).

**Tableau 10.I : Projection de l'incidence du mélanome cutané et de la mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et InCA, 2011)**

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
4 683	9,7	903	1,7	5 101	10,1	715	1,0

Taux standardisés à l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes-années

Les facteurs de risque établis de mélanomes malins cutanés sont le vieillissement et l'exposition aux rayonnements UV naturels (classés comme cancérogènes pour l'homme en 1992 par le Circ ; Iarc, 1992) ou artificiels (classés également comme cancérogènes pour l'homme en 2009 par le Circ ; El Ghissassi et coll., 2009). La fraction de risque de mélanome cutané attribuable aux expositions aux rayonnements UV naturels a été estimée à 86 % (Parkin et coll., 2011). Les caractéristiques individuelles associées à différentes sensibilités à ce rayonnement (le type de peau et le nombre de naevi et également les pratiques d'exposition au soleil) ou des emplois impliquant une activité importante en extérieur (Erdei et Torres, 2010) sont des déterminants majeurs. Pour ce dernier point, d'autres auteurs considèrent que l'exposition chronique professionnelle aux UV serait un facteur protecteur (Parkin et coll., 2011). L'ethnie (les populations noires sont exceptionnellement touchées) et les antécédents familiaux sont également des facteurs établis suggérant une prédisposition génétique très probable mais qui contribuerait minoritairement à la survenue de mélanomes. La fraction de risque attribuable à une prédisposition génétique serait inférieure à 7 % (Olsen et coll., 2010). Le genre est très suspecté également comme déterminant, il refléterait des habitudes de vie différentes (vestimentaire, exposition aux UV artificiels...) ou/et l'implication du métabolisme hormonal naturel ou d'origine médicamenteuse (Erdei et Torres, 2010). Le lien entre la maladie de Parkinson et le mélanome cutané a été étudié (Ferreira et coll., 2010) : les traitements de la maladie de Parkinson ou la maladie elle-même entraînerait un quadruplement de risque de survenue de mélanome (Liu et coll., 2011).

## Exposition professionnelle aux pesticides et mélanomes cutanés

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et mélanomes ont été recherchées dans différentes études. À partir de la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998), 17 études ont été identifiées, auxquelles s'ajoutent 9 références citées dans la revue de Fortes et De Vries (2008) et 12 retrouvées dans les bibliographies des articles. La recherche bibliographique effectuée sur la base de données *Medline* en 2011<sup>51</sup> a permis d'identifier 13 publications supplémentaires et de sélectionner 25 articles issus de la cohorte AHS fournissant des résultats de risque pour cette localisation cancéreuse.

L'analyse ci-dessous des données est structurée de la façon suivante : synthèse des résultats de la méta-analyse la plus récente (Acquavella et coll., 1998) ; analyse des études de cohortes incluses (mortalité et incidence) ; analyse des études cas-témoins incluses ; synthèse des résultats de la revue de Fortes et De Vries (2008) réalisées sur le sujet ; analyse des études de cohortes incluses (mortalité et incidence) dans cette revue et des autres études de cohortes identifiées ; analyse des études cas-témoins incluses et autres études identifiées ; synthèse des résultats de la cohorte AHS pour l'exposition aux pesticides ; bilan de l'ensemble des études de cohortes.

### Méta-analyse

Deux méta-analyses généralistes ont été réalisées sur le lien entre l'exposition aux pesticides et les localisations cancéreuses. La méta-analyse la moins ancienne date de 1998 (Acquavella et coll., 1998) et reprenait l'ensemble des articles revus dans la précédente 6 ans auparavant additionnée des résultats de nouvelles études ou de mises à jour (Blair et coll., 1992). Les articles étaient exclus s'ils comportaient des résultats sur des agriculteurs pour moins de 3 localisations cancéreuses et devaient avoir été publiés avant le 31 décembre 1994. Deux relecteurs ont lu la totalité des articles et ont complété une grille de lecture standardisée.

À partir des 37 études retenues, les auteurs n'ont pris en compte que les informations concernant les agriculteurs hommes et blancs. Parmi ces études, 16 (43 %) suivaient une approche longitudinale de nature historique, 11 étaient transversales (30 %) et utilisaient comme indicateur le PMR (*Proportionate Mortality Ratio*) à partir de certificats de décès et 9 (24 %) étaient des études cas-témoins dont seulement 3 avec un recueil direct des données d'exposition

51. Avec les mots clés suivants comme termes MeSH : pesticides ou herbicides ou insecticides ou fongicides, industrial ou agrochemicals associé au terme MeSH adéquat en fonction de la localisation cancéreuse. Pour les mélanomes, *melanoma* ou *skin neoplasms*.

auprès des individus. Les auteurs de la méta-analyse jugeaient médiocre ou moyenne la qualité de 28 de ces études (76 %), bonne pour 8 études (selon au moins l'un des 2 relecteurs) et une seule bonne pour les 2 relecteurs. Les principaux résultats de cette méta-analyse pour les mélanomes cutanés sont présentés ci-dessous.

À partir de l'analyse des 21 études sélectionnées concernant les mélanomes cutanés, les auteurs concluaient à une absence de différence de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome malin avec un méta risque de 0,95 (IC 95 % [0,82-1,09]) avec une grande hétérogénéité des résultats, démontrée par la forte significativité de l'indice d'hétérogénéité (valeur de  $p < 0,00001$ ). Ils ont alors effectué des analyses stratifiées séparant les études longitudinales (uniquement historiques), les études de mortalité utilisant comme indicateur le « *Proportionate Mortality Ratio* » et les études ou analyses cas-témoins. Pour les études longitudinales historiques, les auteurs concluaient à une diminution non significative du risque pour le mélanome cutané (méta-risque=0,87). L'indice d'hétérogénéité mesuré au sein des études longitudinales historiques restait significatif. Concernant les études de mortalité utilisant le PMR, le méta-risque n'était pas significativement différents de la valeur 1 (méta-risque=0,94), mais l'indice d'hétérogénéité n'était plus significatif. Le dernier schéma d'étude analysé concernait les études cas-témoins ou plutôt les analyses de données sous forme d'analyses cas-témoins. Les auteurs concluaient pour ces études/analyses cas-témoins à un excès non significatif (méta-risque=1,14). avec un indice d'hétérogénéité significatif.

En résumé, la méta-analyse la plus récente (1998) ne signale pas d'excès de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome. L'analyse stratifiée séparant les études cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque non significative.

### **Analyse des études de la méta-analyse généraliste d'Acquavella et coll. (1998)**

Compte tenu de la très grande hétérogénéité des résultats présentés dans la méta-analyse, de l'absence de résultats individuels des études et de la présentation assez partielle des analyses stratifiées, il a semblé utile de présenter les principaux résultats des études concernant le mélanome cutané. Parmi les 37 études présentées dans cette méta-analyse, seules 21 avaient fait l'objet de publications sous forme d'articles, les autres étaient des rapports d'agences gouvernementales ou des thèses, difficilement accessibles.

Pour les mélanomes, 13 études ont été retenues dont 8 études longitudinales historiques (4 s'appuyant sur des certificats de décès et 4 sur le diagnostic

de cancer obtenu auprès de registres de population) et 5 études cas-témoins. Quatre autres études longitudinales portant sur les cancers cutanés ont été également retenues (tableau 10.II).

**Tableau 10.II : Études ou analyses conduites sur les mélanomes cutanés et cancers cutanés en fonction du type d'études recensées par Acquavella et coll. (1998)**

Localisation des cancers	Nombre de publications	Longitudinales historiques		Cas-témoins	
		Mortalité	Incidence	Analyse	Études avec entretien auprès des personnes
Mélanome	13	4	4	4	1
Cancers cutanés	4	4			

### *Cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité*

Au total, 4 études portant sur les mélanomes cutanés et 4 autres études où la définition de la localisation cancéreuse était moins précise (cancers cutanés) avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998) et publiées entre 1949 et 1993. Cinq ont été menées aux États-Unis, les trois autres en Europe (1 en Italie, 1 aux Pays-Bas et 1 en Islande) (tableau 10.III).

La première étude (Versluys et coll., 1949) a consisté en un croisement du recensement général de la population hollandaise et du registre des décès sur la période 1931 à 1935 soit 51 124 décès dont 2 801 chez des agriculteurs, 1 875 chez des ouvriers agricoles, 1 183 chez des conjointes d'agriculteurs et 424 chez des conjointes d'ouvriers agricoles. Les variables prises en compte dans ces analyses étaient le sexe, l'âge, le statut marital, la profession au moment du décès si la personne était en activité, sinon le dernier emploi connu ou celui du chef de foyer. La significativité statistique n'était pas indiquée.

Burmeister et coll. (1981) ont étudié les données issues des certificats de décès (N=121 101 décès) uniquement pour les hommes blancs, la population non blanche étant minoritaire en Iowa et l'emploi mal renseigné sur les certificats de décès des femmes. L'emploi habituel était relevé pour la période 1971 à 1978 (3 % de données manquantes, en regroupant les « *farm manager* » et les « *farm laborer* » dans la catégorie « agriculteur »). L'analyse a été faite globalement puis séparément pour les moins de 65 ans (n=1 282 décès d'agriculteurs) et les plus de 65 ans (n=5 120 décès). Un excès significatif de cancers cutanés a été observé chez les hommes.

Une analyse des certificats de décès a été conduite en Caroline du Nord sur la période 1976 à 1978 (Delzell et coll., 1985). Les informations disponibles portaient sur le sexe, l'ethnie, le lieu de résidence, le statut marital,

l'emploi et le secteur professionnel habituels. L'agriculture était le seul secteur professionnel mentionné pour 17 % des blancs et 19 % des hommes d'autres ethnies. Si un autre emploi était cité avec l'emploi agricole, seul l'autre emploi était considéré. Ainsi, 9 245 décès concernaient des hommes blancs et 3 508 des hommes d'autres ethnies (94 % de noirs) dont le seul emploi mentionné était l'agriculture. La quasi totalité des emplois agricoles (99 % des blancs et 89 % des autres ethnies) était représentée par la catégorie des « *farm owners* ». Un excès était observé pour les mélanomes (SMR=1,2 chez les hommes blancs), et significatif chez les hommes d'autres ethnies (SMR=6,3). L'analyse a été menée séparément chez les moins de 65 ans et les plus de 65 ans, pour lesquels l'emploi était moins bien renseigné. L'excès de mélanome était observé uniquement pour les plus de 65 ans. De même, une analyse a été conduite en fonction de l'orientation agricole principale de chaque comté. L'excès de mélanomes observé chez les hommes blancs était plutôt associé aux comtés impliqués dans les élevages de volaille, de bovins avec ou non production laitière mais pas dans les zones où les cultures de maïs, de tabac ou d'arachide étaient majoritaires. Cette analyse par comté de résidence n'a pas pu être conduite pour les hommes d'autres ethnies du fait d'effectifs nettement plus faibles.

Saftlas et coll. (1987) ont réalisé une analyse des causes de décès dans le Wisconsin sur la période 1968 à 1976 en fonction de l'emploi principal chez 35 972 hommes blancs agriculteurs décédés sur cette période. Le terme « *farmers* » regroupait les propriétaires fermiers (*farm owner*), les gérants (*tenant*) et les ouvriers agricoles (*farm laborer*). Aucune différence significative n'a été observée pour les cancers de la peau même si le PMR était supérieur à 1. Des analyses complémentaires ont été effectuées, tout d'abord en excluant de la catégorie de référence les décès pour des causes très associées au tabagisme. Les résultats obtenus étaient similaires.

Une analyse des causes de décès a été menée en Caroline du Sud sur deux années (1983 et 1984) en fonction de l'emploi principal chez 2 820 hommes agriculteurs décédés sur cette période (Une et coll., 1987). Cette catégorie regroupait à la fois des exploitants agricoles et des ouvriers agricoles (*farm workers*) mais aussi des vétérinaires, des ouvriers de la construction en secteur agricole, des magasiniers (*stock handlers*), des jardiniers et des transporteurs routiers du secteur agricole. Au final, les agriculteurs et les ouvriers agricoles représentaient 93 % des hommes blancs et 94 % des hommes d'autres ethnies (à 99 % des noirs). Aucune différence significative n'a été observée pour les mélanomes.

Une analyse des causes de décès pour des bénéficiaires d'un fonds de pension destiné aux hommes agriculteurs (créé en 1971) a été réalisée en Islande (Rafnsson et coll., 1989) sur la période 1977 à 1985 pour 5 923 agriculteurs (sans autre précision sur les statuts professionnels pris en compte). Aucun excès de risque significatif n'a été observé pour les cancers de la peau même après une analyse complémentaire par cohortes de naissance.

**Tableau 10.III : Études de cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité**

Référence Pays	Population	Indicateur de risque	Résultats
<b>Mélanomes cutanés</b>			
Delzell et Grufferman, 1985 États-Unis	Hommes blancs	PMR	1,2
		Effectifs	24
Caroline du Nord	Hommes d'autres ethnies	PMR	<b>6,3*</b>
		Effectifs	6
Une et coll. 1987 États-Unis	Hommes blancs	PMR	0,22
		Effectifs	1
Caroline du Sud	Hommes d'autres ethnies	PMR	1,43
		Effectifs	1
Ronco et coll., 1992 Italie	Hommes agriculteurs	MOR	1,43
		Effectifs	6
	Hommes employés	MOR	ND
		Effectifs	0 décès
	Femmes agricultrices	MOR	0,95
		Effectifs	1
	Femmes employées	MOR	2,31
		Effectifs	2
Blair et coll., 1993, États-Unis 23 états	Hommes blancs	PMR	0,95
		Effectifs	244
	Homme autres ethnies	PMR	1,22
		Effectifs	5
	Femmes blanches	PMR	1,14
		Effectifs	5
	Femmes autres ethnies	PMR	1,18
		Effectifs	1
<b>Cancers cutanés</b>			
Versluys, 1949 Pays-Bas	Hommes Agriculteurs	SMR	1,70
		Effectifs	69
	Hommes ouvriers agricoles	SMR	1,58
		Effectifs	43
	Epouses d'agriculteurs	SMR	1,11
		Effectifs	10
	Epouses d'ouvriers agricoles	SMR	0,94
		Effectifs	3
Burmeister, 1981 États-Unis Iowa	Hommes	SMR	<b>1,31*</b>
		PMR	1,13
		Effectifs	105
Safflas et coll., 1987 États-Unis Wisconsin	Hommes	PMR	1,15
		Effectifs	76
Rafnsson et coll., 1989 Islande	Hommes	SMR	2,30
		Effectifs	4

\* Statistiquement significatif ; MOR : *Mortality Odds Ratio* ajusté sur l'âge ; ND : non déterminé ; PMR : *Proportional mortality ratio* ; SMR : *Standardized mortality ratio*

L'étude de Ronco et collaborateurs (Ronco et coll., 1992) regroupait des données d'incidence de cancers, pour le Danemark, ou de mortalité par cancers, pour l'Italie. La partie conduite en Italie s'appuyait sur les données du recensement de population de 1981 pour identifier les agriculteurs et agricultrices âgés de 18 à 74 ans (agriculteurs et employés séparément) et les registres des décès sur une période d'une année. Chez les hommes exploitants, les mélanomes cutanés étaient observés en excès mais ce risque était non significatif. Pour les exploitantes agricoles et les employées agricoles, les effectifs de décès observés étaient faibles (3 décès) et aucun excès de risque significatif n'a été observé.

Blair et coll. (1993) ont conduit une analyse des causes de décès (N=135 560, dont 96 % d'hommes majoritairement blancs et 4 % de femmes) dans 23 États répartis sur l'ensemble du territoire américain sur la période 1984 à 1988 en fonction de l'emploi principal. Aucun excès de risque significatif n'a été observé même après des analyses complémentaires en fonction de la zone géographique.

En résumé, six études de cohortes historiques, sur les 8 s'appuyant sur des données de mortalité, montraient un excès de risque de cancer cutané mais une seule de façon significative (Burmeister et coll., 1981). Les résultats disponibles pour les hommes d'autres ethnies montraient tous un excès de risque de mélanome atteignant la significativité pour une étude (Delzell et coll., 1985). Les résultats des 3 études apportant des données pour les femmes s'appuyaient sur de petits effectifs et rapportaient un excès de risque non significatif dans deux études.

### ***Cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence***

Au total, 4 études publiées entre 1987 et 1992 avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998) dont 3 menées en Europe (2 au Danemark et 1 en Islande) et 1 aux États-Unis. Deux des études fournissaient des données pour les femmes (tableau 10.IV).

Les travaux d'Olsen et coll. (1987) sont issus du croisement entre différentes bases de données à l'échelle du Danemark : recensements généraux de population, registre national des cancers et fonds de pension. Cette analyse concernait la période 1970 à 1979. Une diminution de risque non significative a été observé pour les hommes. Cette étude ne présentait pas de données pour les femmes.

La deuxième étude reposait sur une cohorte d'agriculteurs (exploitants ou ouvriers) volontairement inscrits au bureau de l'État de New-York pour bénéficier d'assurances et/ou de subventions (Stark et coll., 1990), soit 78 % des agriculteurs de cet État. Ainsi, 20 833 agriculteurs inscrits au moins pendant une année entre 1973 et 1979 ont été inclus. Le suivi de l'incidence des cancers fut effectué sur la période 1973 à 1983 par croisement avec le registre de cancers de cet État. Un léger excès de risque non significatif était retrouvé pour les mélanomes cutanés.

**Tableau 10.IV : Études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence (d'après Acquavella et coll., 1998)**

Références Pays	Population	Indicateur de risque	Résultats
Olsen et Jensen, 1987 Danemark	Hommes	PIR Effectifs	0,68 16
	Femmes	PIR Effectifs	ND
Stark et coll., 1990 États-Unis New York	Hommes	SIR Effectifs	1,02 18
	Hommes	SIR Effectifs	0,50 2
Ronco et coll., 1992 Danemark	Agriculteurs	SIR Effectifs	<b>0,67<sup>a</sup></b> 72
	Employés	SIR Effectifs	0,64 17
	Agricultrices	SIR Effectifs	1,17 5
	Employées	SIR Effectifs	<b>0,56*</b> 32
	Aides familiales	SIR	1,51
		Effectifs	7

\* statistiquement significatif ; ND : pas de données fournies ; PIR : *Proportional incidence ratio* ; SIR : *Standardized incidence ratio*

Une étude menée en Islande consistait à suivre des hommes inscrits au fonds de pension spécifique aux agriculteurs islandais de 1977 jusqu'en 1983 (Gunnardottir et coll., 1991). Cette cohorte comprenait ainsi 5 922 agriculteurs principalement impliqués dans des activités d'élevages de bovins ou de moutons. Le suivi de l'incidence des cancers fut effectué sur la période allant de 1977 à 1987 par croisement avec le registre national des cancers de ce pays. Une diminution de risque mais non significative a été observé pour les mélanomes cutanés.

L'étude de Ronco et collaborateurs (1992) regroupait des données d'incidence de cancers, pour le Danemark et s'appuyait sur les données du recensement de population de 1970 pour identifier les agriculteurs âgés de 15 à 74 ans (agriculteurs et employés séparément pour les hommes et une troisième catégorie pour les femmes, employées familiales) et le registre national des cancers sur une période de 10 ans. Ni la période de suivi, ni le nombre de personnes suivies n'étaient précisés. Au total, plus de 4 000 cancers incidents ont été identifiés chez les exploitants agricoles et près de 1 000 chez les employés agricoles. Chez les hommes exploitants, une diminution non significative du risque de mélanomes cutanés est observée. Chez les employés agricoles, où les mélanomes cutanés étaient moins représentés, une diminution du risques non significative était observée. Pour les femmes, au total le nombre de cas incidents était le plus élevé chez les employées familiales (environ 1 400)

alors que les effectifs étaient de l'ordre d'une centaine de cas incidents chez les exploitantes agricoles (n=155) et chez les employées agricoles (n=108). Chez les employées familiales, une diminution significative du risque de mélanomes cutanés est observée. Pour les exploitantes agricoles et les employées agricoles, les mélanomes sont en excès non significatif.

En résumé, aucune des études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence n'a mis en évidence un excès de risque significatif pour les mélanomes cutanés.

### Études et analyses cas-témoins

Au total, 5 études publiées entre 1989 et 1993 avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998), 3 en Amérique du Nord (2 aux États-Unis et 1 au Canada), 1 en Italie et 1 en Nouvelle-Zélande (tableau 10.V).

**Tableau 10.V : Études ou analyses de type cas-témoins (d'après Acquavella et coll., 1998)**

Références Pays	Population	Indicateur de risque Effectifs	Résultats
Brownson et coll., 1989 États-Unis Missouri	Hommes agriculteurs blancs	OR Effectifs de cas incidents	1,26 11
Reif et coll., 1989 Nouvelle Zélande	Hommes agriculteurs	OR Effectifs de cas incidents	<b>1,25*</b> 166
Forastiere et coll., 1993 Italie	Hommes agriculteurs <sup>a</sup>	OR Effectifs de décès	0,19* 3
Keller et Howe, 1994 États-Unis Illinois	Agriculteurs blancs	OR Effectifs	1,26 41
Fincham et coll., 1992 Canada, Alberta	Agriculteurs	OR <sup>a</sup> OR <sup>b</sup> Effectifs	<b>0,42*</b> 0,53 24

\* statistiquement significatif ; <sup>a</sup> Odds ratio ajusté sur l'âge ; <sup>b</sup> Odds ratio ajusté sur l'âge, la consommation d'alcool et le tabagisme

La première étude s'appuie sur une série d'analyses cas-témoins portant sur les cas incidents de cancers concernant des hommes agriculteurs (exploitants et salariés) blancs de l'État du Missouri. Les informations sur la consommation tabagique et le type d'emploi étaient obtenues à partir des dossiers médicaux. Les témoins étaient recrutés parmi les cas de cancers autres que celui d'intérêt. Les agriculteurs ne présentaient pas de risque significativement augmenté de mélanomes cutanés. Des analyses stratifiées sur l'âge (plus ou moins de 65 ans) n'ont pas montré de différences notables (Brownson et coll., 1989).

L'étude conduite par Reif et coll. (1989) en Nouvelle Zélande portait sur les cas incidents diagnostiqués chez les hommes dans le registre national des cancers sur la période de 1980 à 1984. Le groupe des témoins était constitué par les patients atteints de cancers des autres localisations que celle d'intérêt. Les informations sur l'emploi au moment du diagnostic ou sur l'emploi le plus récent étaient disponibles pour 80 % des cancers. Les agriculteurs présentaient un excès de risque significatif pour les mélanomes (particulièrement chez les plus de 60 ans). Des analyses complémentaires en fonction du type d'agriculture (élevages, production laitière, arboriculture ou grandes cultures) n'ont pas montré de différences significatives même si l'excès de mélanome cutané n'était pas retrouvé chez les arboriculteurs et les céréaliers.

Les analyses conduites par Forastière et coll. (1993) en Italie s'appuyaient sur une série d'analyses cas-témoins portant sur des patients décédés d'après le registre régional des décès sur la période 1980-1986. Les témoins ont été tirés au sort parmi les personnes décédées. Les informations étaient obtenues auprès des hôpitaux, d'un fonds de pension pour les agriculteurs, du service régional de l'agriculture (existence d'une licence autorisant la personne à utiliser des pesticides), d'un groupe d'experts agricoles (occupation des sols pour chaque commune de la région pour 5 périodes décennales sous forme d'un indice quantitatif). Globalement, les agriculteurs présentaient significativement moins de risque de développer des mélanomes cutanés. Des analyses complémentaires en fonction de l'ancienneté en agriculture (plus ou moins 10 années) ou de la possession d'un permis d'utilisation de pesticides ne modifient pas les résultats.

L'étude menée dans l'Illinois aux États-Unis s'appuyait sur le registre des cancers de cet État, les cas correspondaient au cancer d'intérêt et les témoins aux autres cancers (Keller et coll., 1994). Les analyses portaient uniquement sur les hommes blancs avec un diagnostic établi entre 1986 et 1988 et dont le statut d'agriculteurs était déterminé à partir de l'emploi et du secteur d'activité au moment du diagnostic mais aussi celui le plus longtemps exercé. Aucun excès de risque significatif n'a été observé.

Une étude cas-témoins a été conduite au Canada à partir des données issues du registre des cancers de l'Alberta pour la période 1983 à 1989 uniquement pour les hommes. Les témoins étaient des malades atteints de cancers d'autres localisations que celles d'intérêt. Aucun appariement n'était effectué entre les cas et les témoins. Les données ont été collectées par un auto-questionnaire envoyé par courrier et comprenait des informations sur des habitudes de vie et sur l'historique professionnel, le taux de participation à l'étude était d'environ 78 %. Près de 24 % des patients atteints de cancers avaient eu un emploi dans l'agriculture. Concernant l'utilisation de pesticides, 53 % des agriculteurs ont déclaré avoir utilisé des herbicides, 16 % des fongicides et 29 % des insecticides. Les agriculteurs avaient un risque plus faible de mélanomes cutanés mais ces analyses étaient non ajustées sur l'âge alors que les agriculteurs étaient plus âgés

que la moyenne de la population incluse. Ces diminutions de risque demeuraient après ajustement sur l'âge et les consommations d'alcool et de tabac mais les auteurs ne précisaient pas le degré de significativité (Fincham et coll., 1992).

En résumé, sur les 5 études cas-témoins ou analyse cas-témoins, seule une étude rapportait un excès de risque significatif, particulièrement chez les plus de 60 ans.

### Revue de littérature

La revue de la littérature conduite par Fortes et De Vries (2008)<sup>52</sup> couvre la période 1985-2005. Parmi les 60 articles sélectionnés, 10 concernaient des populations exposées professionnellement à des pesticides, 8 en agriculture dont 5 cohortes historiques conduites en Italie (Corrao et coll., 1989), en Suède (Linnet et coll., 1995), au Costa Rica (Wesseling et coll., 1996), en Finlande (Pukkala et Notkola, 1997) ou en Iowa (Cerhan et coll., 1998), une analyse cas-témoins (Forastière et coll., 1993 ; cette dernière étude était intégrée à la méta-analyse d'Acquavella) et 2 études cas-témoins menées en Écosse et en Australie (Green et coll., 1999) ou en Italie (Settimi et coll., 1999) et 2 cohortes historiques en dehors du secteur agricole auprès de vétérans du Vietnam (Akhtar et coll., 2004) ou de vétérinaires suédois (Travier et coll., 2003). Sept des 10 études analysées étaient jugées de bonne qualité (*quality indicator*=1) : schéma d'étude de bonne qualité et/ou grande taille d'échantillon ( $n > 400$  sujets) et/ou estimation quantitative de l'exposition et/ou ajustement sur les facteurs de risque majeurs de mélanomes (exposition au soleil et caractéristiques phénotypiques). Le tableau 10.VI (d'après Fortes et De Vries, 2008) présente les résultats des dix études.

En résumé, 9 des 10 études de la revue montraient un excès de risque de mélanomes cutanés pour les populations exposées aux pesticides. L'excès de risque était significatif dans 8 études dont 6 jugées de bonne qualité. La mesure de risque variait de 1,12 à 4,80. Six études étaient jugées de bonne qualité.

### Analyse des études de la revue et d'autres études

Sont détaillées ci-dessous les études de cohortes issues de la revue de Fortes et De vries (2008) et celles provenant des recherches bibliographiques supplémentaires. Elles s'appuient sur des données de mortalité et sur des données d'incidence.

---

52. Recherche Medline sur la période 1985-2005 avec les mots clés « *occupation* » et « *melanoma* ».

**Tableau 10.VI : Études sur le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de mélanome cutané (d'après Fortes et De Vries, 2008)**

Référence Type d'étude, Pays	Exposition	Population	Estimateur de risque [IC 95 %]	Qualité <sup>a</sup>
Akhtar et coll., 2004 Cohorte historique, États-Unis	Pesticides	Vétérans de l'aviation <sup>b</sup> (n=2 981)	<b>2,33 [1,49-3,65]<sup>e</sup></b>	1
Travier et coll., 2003 Cohorte historique, Suède	Pesticides	Vétérinaires <sup>b</sup> (n=1 178)	<b>2,77 [1,24-6,7]<sup>f</sup></b>	2
Linnet et coll., 1995 Cohorte historique, Suède	Pesticides	Travailleurs agricoles <sup>b</sup> (n=3 850)	<b>4,80 (p&lt;0,001)<sup>e</sup></b>	1
Wesseling et coll., 1996 Cohorte historique, Costa Rica	Pesticides	Travailleurs agricoles <sup>d</sup> (n=34 457)	1,97 [0,94-3,62] <sup>e</sup>	1
Green et coll., 1999 Cas-témoin, Australie, Écosse	Pesticides	Travailleurs agricoles <sup>d</sup> (275 cas ; 496 témoins)	<b>3,60 [1,50-8,30]<sup>g</sup></b>	1
Settimi et coll., 1999 Cas-témoin, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs <sup>c</sup> (945 cas ; 945 témoins)	<b>2,70 [1,20-5,80]<sup>g</sup></b>	2
Pukkala et Notkola, 1997 Cohorte historique, Finlande	Pesticides, PAHs	Agriculteurs <sup>d</sup> (n=120 000)	<b>1,12 [1,00-1,24]<sup>e</sup></b>	1
Forastière et coll., 1993 Cas-référence, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs <sup>b</sup> (n=167 417)	0,19 [0,05-0,63] <sup>g</sup>	2
Cerhan et coll., 1998 Cohorte historique, États-Unis	Pesticides, PAHs	Agriculteurs <sup>b</sup> (n=88 090)	<b>1,60 [1,07-2,38]<sup>h</sup></b>	1
Corrao et coll., 1989 Cohorte historique, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs <sup>b</sup> (n=25 945)	<b>1,70 (p&lt;0,005)<sup>i</sup></b>	1

<sup>a</sup> 1 convainquant ; 2 peu convainquant ; <sup>b</sup> homme ; <sup>c</sup> femme ; <sup>d</sup> homme et femme ; <sup>e</sup> SIR ; <sup>f</sup> RR ; <sup>g</sup> OR ; <sup>h</sup> PMR ; <sup>i</sup> SMR

### ***Cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité***

Concernant les 14 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité par cancers cutanés (tableau 10.VII), neuf études s'intéressaient spécifiquement aux mélanomes et les cinq autres aux cancers cutanés. Le nombre de décès par cancers cutanés ou mélanomes cutanés parmi les personnes exposées variait de 3 à 582. Les professions concernées étaient variées : le secteur agricole (n=11 études) ou d'autres professionnels (fabrication ou application) sélectionnés de ce fait (espaces verts, industrie) et seules 5 cohortes incluaient des femmes, à quatre reprises de façon minoritaire sans observation de décès par mélanome. Ces études ne comprenaient pas uniquement des utilisateurs de pesticides pour 6 études des 11 menées en secteur agricole.

En s'appuyant sur les examens médicaux annuels que passent les pilotes aux États-Unis où le type d'emploi est précisé, 9 677 hommes blancs applicateurs aériens de pesticides ont été identifiés sur la période 1965 à 1979 (Cantor et coll., 1990). Un total de 85 décès par cancer a été observé sur la période 1965-1979 dont 4 par cancers cutanés (SMR=1,32). Une comparaison interne

avec un autre échantillon de pilotes mais n'appliquant pas de pesticides n'a pas montré d'excès chez les applicateurs. Aucune relation significative n'a été observée entre le nombre d'heures de vol comme applicateurs de pesticides et le risque de décéder par cancer cutané.

À partir de données issues du ministère de l'Agriculture permettant d'identifier les agriculteurs ayant demandé l'autorisation d'utiliser des pesticides de toxicité élevée en 1970 et des registres de décès, une cohorte de 23 401 agriculteurs italiens de la région du Piémont (région de forte utilisation de pesticides et plus particulièrement d'herbicides type 2,4-D et MCPA) a été constituée. La mortalité a été suivie sur la période 1970-1986 (Torchio et coll., 1994). Un total de 770 décès par cancers a été identifié dont 9 par mélanomes cutanés (SMR=1,21). Aucun excès significatif n'a été observé globalement ni en fonction des 3 zones d'activité agricole (labours, forêts ou mixte).

Une étude multicentrique, coordonnée par le Circ, a regroupé 36 cohortes historiques de salariés d'entreprises (n=21 863 dont 5 % de femmes) produisant (n=32 pour 16 109 individus) ou appliquant (n=4 pour 5 754 individus dans 4 pays : Australie, Canada, Nouvelle-Zélande et Grande-Bretagne) des herbicides de la famille des chlorophénoxy (2,4-D ou/et 2,4,5-T ou/et MCPA et/ou chlorophénols) de 12 pays différents (Kogevinas et coll., 1997). Chaque cohorte comprenait de 62 à 3 843 individus, la période de suivi des causes de décès allait globalement de 1939 à 1992 pour un nombre total de décès par cancers de 1 127 (44 chez les femmes). Des données de contamination sanguine par TCDD étaient disponibles pour 10 cohortes avec pour chacune entre 5 et 253 observations. Au total, 9 décès par mélanomes cutanés ont été observés (SMR=0,61) non significativement différents en fonction de l'exposition à des dioxines (SMR=0,48 ; 5 cas exposés) ou non (SMR=0,95 ; 4 cas exposés). Un excès non significatif de décès pour d'autres cancers cutanés a été observé (SMR=1,25 ; 4 cas exposés). De plus, aucun décès pour ces mêmes cancers n'a été observé dans le groupe des exposés non contaminés par des dioxines.

Une cohorte historique canadienne a été construite en croisant les données de recensement de population générale de 1971, de recensements agricoles de 1966, 1971 et 1986 et de statistiques de mortalité sur la période 1971-1987 pour identifier finalement 326 256 hommes agriculteurs (Morrison et coll., 1997). Un total de 19 854 cancers fut observé sans excès significatif de décès par mélanome cutané (SMR=0,95 ; 180 décès observés). Des analyses par types d'activité (production laitière, élevages, élevage de volaille, céréaliers, grandes cultures ou cultures légumières et arboriculture) ou par surfaces traitées par des herbicides (aucune utilisation, moins de 100 acres, entre 100 et 250 acres et plus de 250 acres) n'ont pas montré de différences notables de risque de décéder d'un mélanome.

Une analyse des causes de décès observées chez les hommes blancs (n=88 090 certificats de décès disposant de l'information sur l'emploi, 93 %

des certificats) a été menée dans l'Iowa sur la période 1987-1993 en fonction de l'emploi principal chez 5 552 hommes agriculteurs décédés sur cette période (Cerhan et coll., 1998). Un excès de risque de décéder par mélanome cutané était retrouvé (PMR=1,17 ; n=80 décès chez les agriculteurs), excès qui n'était significatif que pour la tranche d'âge des 20 à 64 ans (PMR=1,60 ; n=24 décès chez les agriculteurs).

Une cohorte historique (Fleming et coll., 1999) a été élaborée en s'appuyant sur le fichier des personnes ayant retiré une licence sur la période 1975-1993 les autorisant à utiliser certains pesticides d'usage restreint (licence nécessaire depuis les années 1970 aux États-Unis et à renouveler tous les 4 ans). Un total de 33 658 personnes (10 % de femmes) composait cette cohorte (68 % d'agriculteurs). Les applicateurs non agriculteurs appartenaient à des entreprises privées (23 %) ou dépendaient de structures publiques (9 %). Les causes de décès ont été suivies sur la période 1975-1993 et un total de 1 875 décès ont été observés dont 532 par cancers (498 chez les hommes). Aucun cancer cutané n'a été observé chez les femmes et 15 chez les hommes (SMR=1,18). Le risque de décéder par ce type de cancers n'était pas différent chez les agriculteurs (SMR=1,17 ; 12 cas) et chez les autres applicateurs (SMR=1,19 ; 3 cas).

À la demande du congrès américain, l'emploi et le secteur d'activité figurant sur les certificats de décès furent codés depuis 1984 dans 26 États (Lee et coll., 2002). Sur les 6 millions de certificats de décès identifiés pour ces États entre 1984 et 1993, 267 479 concernaient des agriculteurs dans le secteur des cultures (n=222 549 dont 86 % d'hommes blancs, 10 % d'hommes noirs, 2 % de femmes blanches et 2 % de femmes noires) ou de l'élevage de bovins (n=44 930 dont 95 % d'hommes blancs et 4 % d'hommes noirs). Un total de 582 décès par mélanomes cutanés a été observé chez les cultivateurs (PMR=0,95 ; 459 décès, sans différence notable en fonction de l'âge au décès : plus ou moins 65 ans) et les éleveurs de bovins (PMR=1,10 ; 123 décès avec un excès significatif pour les décès survenant avant 65 ans ; PMR=1,50 pour 47 décès observés). Un excès significatif de décès pour les autres cancers cutanés (PMR=1,22 ; 301 décès) a également été observé chez les cultivateurs mais pas chez les éleveurs.

Une cohorte historique (Bucchi et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005) a été réalisée dans la province italienne de Forli-Cesena (région agricole mixte présentant des cultures céréalières, de la viticulture, de l'arboriculture et du maraîchage) en s'appuyant sur les données de sécurité sociale (code emploi). Une première analyse concernait les hommes agriculteurs ou ouvriers agricoles sur la période 1957-1993 avec un suivi des causes de décès sur la période 1969-1993 (Bucchi et coll., 2004) et la même analyse fut conduite chez les femmes (voir plus loin, Nanni et coll., 2005). Sur 43 002 hommes identifiés, le statut professionnel et la cause de décès étaient renseignés pour 36 579, 29 473 agriculteurs et 7 106 ouvriers agricoles (54 % des agriculteurs avaient travaillé plus de 10 ans en agriculture *versus* 47 % pour les ouvriers). Compte

tenu de la forte proportion de la population agricole dans cette province, une comparaison des taux standardisés (sur la population européenne) de mortalité fut réalisée avec d'une part, la population non agricole et d'autre part selon le statut (agricultrice ou ouvrière) et selon 3 périodes. Un total de 14 258 décès fut observé dans cette population agricole dont 3 684 par cancers sans excès de risque pour les mélanomes cutanés globalement (SMR=0,99 ; 19 décès observés) et chez les agriculteurs (SMR=0,88 ; 14 décès observés). Un excès de risque non significatif a été observé chez les ouvriers agricoles (SMR=1,49 ; 5 décès observés). Aucune différence significative de risque de mélanomes n'a été retrouvée entre les 3 périodes. L'étude conduite par Nanni et coll. (Nanni et coll., 2005) incluait toutes les femmes identifiées entre 1957 et 1993 par la sécurité sociale italienne comme agricultrices ou ouvrières agricoles. Le statut vital et les causes de décès furent obtenus sur la période 1969-1993. Sur 44 591 femmes identifiées, le statut professionnel était renseigné pour 38 962 : 29 991 agricultrices et 8 971 ouvrières agricoles (49 % des agricultrices avaient travaillé plus de 10 ans en agriculture *versus* 42 % pour les ouvrières). Un total de 11 118 décès fut observé dans cette population agricole dont 2 397 par cancers sans excès de risque pour les mélanomes cutanés globalement (SMR=0,98 ; 15 décès observés) et chez les agricultrices (SMR=0,84 ; 12 décès observés). Un excès de risque non significatif a été observé chez les ouvrières agricoles (SMR=2,10 ; 3 décès observés). Aucune différence significative de risque de mélanomes n'a été retrouvée entre les 3 périodes.

Un suivi des causes de décès des employés d'un site de fabrication/conditionnement hollandais des insecticides organochlorés aldrine et dieldrine (n=570 hommes ayant travaillé au moins une année sur ce site entre 1954 et 1970) a été réalisé sur la période 1954 à 2006 (Van Amelsvoort et coll., 2009). Des mesures d'ambiance ont été conduites annuellement pendant 3 ans de 1958 à 1960 ainsi que des dosages de dieldrine sanguins au moins annuellement entre 1963 et 1970 pour 343 des 570 employés. À partir de ces dosages, une estimation de l'imprégnation cumulée a été réalisée ainsi qu'une extrapolation aux sujets présentant le même emploi à la même période. Un total de 226 hommes étaient décédés sur la période dont 82 par cancers et 3 par cancers cutanés (SMR=3,02) mais aucun parmi ceux avec la plus forte imprégnation à la dieldrine. En revanche, les 3 décès par cancers cutanés sont survenus chez les opérateurs (emploi qui présentait les niveaux d'imprégnation les plus importants) conduisant à un excès significatif de décès (SMR=5,76).

Une cohorte historique de 1 341 applicateurs d'herbicides a été reconstituée à partir de la liste des salariés ayant suivi la formation obligatoire dispensée aux applicateurs travaillant pour les agences hollandaises et le suivi des causes de décès portait sur la période 1980-2000 (Swaen et coll., 2004) qui faisait suite à une analyse sur une période plus courte (Swaen et coll., 1992). Un total de

196 décès a été observé, 80 par cancers et 5 par cancers cutanés. Plus de 80 % des pesticides utilisés par ces salariés étaient des herbicides comprenant une vingtaine de molécules différentes, les plus utilisées en quantité étaient la simazine (27 %) et le chlorate de soude (33 %). Un excès significatif de risque de décès par cancers cutanés (5 décès dont 3 pour lesquels le type de cancers a été retrouvé, l'un était un mélanome cutané et les deux autres des cancers épithéliaux) a été observé (SMR=3,57).

Le gouvernement australien proposa aux professionnels applicateurs de pesticides, dans les années 1960 à 1980, de participer à des examens de suivi de santé avec ou non prises de sang. Ce programme concernait les salariés agricoles, les forestiers, les employés municipaux, les paysagistes et les personnels travaillant dans la désinsectisation. Un total de 1 813 hommes fut inclus dans cette cohorte historique (Macfarlane et coll., 2009). Les causes de décès et la survenue de cancers furent suivies sur la période entre 1983 et 2004 pour les causes de décès et jusqu'en 2002 grâce aux registres de cancers (National et district Victoria). Des informations sur le type d'emploi et le type de pesticides utilisés étaient disponibles pour seulement 34 % des membres de la cohorte (8 % d'utilisation de fumigants et utilisation d'insecticides systématique). Un total de 39 décès par cancers (SMR=0,98 ; IC 95 % [0,72-1,34]), dont 4 par mélanome (SMR=2,02 ; IC 95 % [0,76-5,41]) a été dénombré. D'après les auteurs, cet excès n'est sans doute pas dû à une exposition aux UV pendant l'emploi car la majorité travaillait à l'intérieur des bâtiments.

Le croisement entre le recensement général de la population australienne de l'année 2001 et les données du fichier central des causes de décès australiens a permis l'élaboration d'une cohorte historique d'hommes agriculteurs âgés de 25 à 74 ans, avec un suivi des causes de décès sur la période 1999-2002 (Fragar et coll., 2011). Un total de 4 025 décès a été observé dont 1 633 par cancers avec un excès non significatif de cancers cutanés (SMR=1,59 ; 86 décès).

Depuis 1989, une licence d'utilisation de pesticides doit être obtenue en Grande-Bretagne pour les applicateurs professionnels de pesticides et pour les agriculteurs nés après 1964. Toutes les personnes ayant récupéré cette licence sur la période entre 1987 et 2003 sont membres de cette cohorte historique (n=62 960, 94 % d'hommes, 50 % de moins de 30 ans à l'inclusion ; Frost et coll., 2011). Les causes de décès et l'incidence des cancers sont suivies sur la période entre 1987 et 2005 ou 2004, respectivement. Un total de 599 décès par cancers (dont 19 chez les femmes) ont été comptabilisés dont 15 décès par cancers cutanés uniquement chez les hommes (12 mélanomes, SMR=0,72).

En résumé, parmi les cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité, plus d'une dizaine ont montré un excès de risque, significatif à 3 reprises et aucune fois une diminution significative. L'excès de risque allait de 1,07 à 5,76.

### ***Cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence***

Concernant les 16 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence de cancers cutanés (tableau 10.VIII) et publiées entre 1989 et 2011, les professions exposées étaient également variées : le secteur agricole (n=12 études) ou d'autres professionnels applicateurs sélectionnés de ce fait (espaces verts, vétérinaires, militaires, industrie). Ces études, toutes sauf deux publiées après la méta-analyse d'Acquavella, ne comprenaient pas uniquement des utilisateurs de pesticides pour sept études sur douze menées en secteur agricole. Quatorze études s'intéressaient spécifiquement aux mélanomes et les deux autres aux cancers cutanés. Le nombre de cas de mélanomes cutanés parmi les personnes exposées variait de 10 à 3 087.

À partir de données issues du ministère de l'Agriculture permettant d'identifier les agriculteurs ayant demandé l'autorisation d'utiliser des pesticides de toxicité élevée en 1970 et des données hospitalières, une cohorte de 25 945 agriculteurs italiens de la région du Piémont a été constituée et l'incidence de cancers a été suivie sur la période 1976-1983 (Corrao et coll., 1989). Il s'agit de la même cohorte que celle analysée par Torchio et coll., (1994) en termes de mortalité. Un total de 631 cas de cancers a été identifié dont 58 cancers cutanés. Un excès de risque significatif de cancers cutanés a été observé (SIR=1,4), plus particulièrement marqué au sein de la cohorte de naissance la plus ancienne (naissance avant 1913, SIR=1,6) et dans les zones agricoles forestières ou mixtes (forêts et labours, SIR=1,7).

Les applicateurs de pesticides (n=20 245, 99 % d'hommes, 80 % d'utilisateurs du secteur agricole) ayant retiré une licence d'autorisation entre 1965 et 1976 ont été suivis en termes d'incidence des cancers jusqu'à fin 1982 (Wiklund et coll., 1989). Un total de 558 cancers incidents a été identifié dont 28 mélanomes cutanés sans excès significatif (SIR=1,13). Des analyses selon l'ancienneté de la licence d'utilisation ou la cohorte de naissance n'ont pas montré de différences significatives de risque de mélanomes. Par ailleurs, aucun excès significatif d'autres cancers cutanés n'a été détecté (SIR=1,29 ; 21 cancers).

Le recensement général de population de 1970 a été utilisé pour identifier les femmes suédoises ayant une activité agricole d'au moins 20 h hebdomadaire (Wiklund et coll., 1994). Un total de 50 682 femmes a été inclus dans cette cohorte historique et l'incidence de cancers suivie sur la période 1971-1987 avec 4 474 cancers incidents observés. Aucun excès de risque de mélanome cutané n'a été détecté globalement (SIR=0,90 ; 127 cas). Des analyses ont été conduites en fonction des périodes de surveillance (les plus anciennes correspondant à une faible utilisation de pesticides), de cohortes de naissance (les plus exposés étant supposés être les plus jeunes), de régions géographiques (la région Sud correspondant à la zone de plus forte utilisation de pesticides). Le risque était plus élevé pour la région Sud ainsi que pour les générations et périodes de suivi les plus anciennes. Aucun excès significatif de cancers cutanés autres n'était détecté (SIR=0,96 ; 87 cas).

Une cohorte historique a été reconstituée à partir des données du recensement général de la population suédoise de 1960 et du registre national des cancers sur la période 1961-1979. Les données étaient rapportées que si plus de 5 cas étaient observés pour l'emploi et uniquement pour les hommes (Linet et coll., 1995). Un total de 3 850 mélanomes cutanés incidents a été identifié dont 513 dans le secteur agricole et 629 pour des emplois d'agriculteurs, pêcheurs... Si l'on ne tenait pas compte de la localisation anatomique du mélanome, une diminution significative (SIR=0,8) du risque était retrouvé pour le secteur et les emplois agricoles. En revanche, un excès de risque significatif était observé pour les mélanomes cutanés localisés sur le visage, le cou ou le crâne (SIR=1,2 pour le secteur agricole avec 143 cas et les emplois agricoles avec 143 cas également).

Une cohorte historique de 34 457 salariés de l'industrie bananière du Costa Rica sur la période 1972-1979 a été constituée et l'incidence de cancers suivie sur la période 1981-1992 (Wesseling et coll., 1996). Un total de 368 cancers incidents a été retrouvé chez les hommes dont 10 mélanomes cutanés pour un risque en excès non significatif (SIR=1,97) et 6 cancers cutanés autres (SIR=0,46). Les effectifs de cas de mélanomes étaient inférieurs à 5 pour les femmes de la cohorte (76 cancers incidents). Tous les salariés travaillaient dans le même type de secteur agricole mais aucune information n'était disponible sur l'utilisation de pesticides. Cependant, plus la durée de travail était élevée dans ce secteur, plus le risque de mélanome augmentait (SIR=1,47 pour moins de 12 mois, SIR=1,66 entre 13 et 36 mois et SIR=3,23 pour plus de 36 mois). Les auteurs soulignaient également que 8 des 10 mélanomes observés étaient localisés sur les jambes, zones de forte exposition lors de l'utilisation d'herbicides en bananeraies.

Une cohorte historique de 119 681 agriculteurs (majoritairement des hommes) et de 85 151 conjoints d'agriculteurs (majoritairement des femmes) a été construite à partir du recensement agricole finlandais de 1978 et le suivi des cancers a été réalisé grâce au registre national sur la période 1979-1993 (Pukkala et Notkola, 1997). Les activités agricoles principales étaient l'élevage laitier de bovins (45 % des fermes) ou les grandes cultures (20 %). Un total de 11 499 cancers furent observés chez les hommes et 5 300 chez les femmes dont 330 mélanomes cutanés (SIR=1,12 ; IC 95 % [1,00-1,24]) et 400 autres cancers cutanés (SIR=1,09 ; IC 95 % [0,98-1,19]) chez les hommes, et 156 mélanomes cutanés (SIR=0,95 ; IC 95 % [0,80-1,09]) et 133 autres cancers cutanés (SIR=1,06 ; IC 95 % [0,89-1,24]) chez les femmes. Des relations ont été recherchées avec le type d'activité (production laitière, élevages porcins, de volaille et cultures) sans retrouver d'excès significatif pour les mélanomes. Un excès de risque de mélanomes cutanés était cependant plus marqué pour les surfaces d'exploitations les plus grandes (>18 ha, RR=1,30) et pour les agriculteurs les plus jeunes (<45 ans).

Les bénéficiaires d'un programme d'aide aux ouvriers agricoles, d'origine hispanique et résidant en Californie (n=146 581) furent suivis en termes de

cancers sur la période 1987-1997 (Mills et coll., 2001). Sur cette période, 1 001 cancers incidents furent identifiés dont 9 mélanomes cutanés. Un excès non significatif de ces cancers fut observé globalement (SIR=1,39 ; 9 cas) et chez les hommes (SIR=1,67 ; 7 cas) alors qu'une légère diminution fut constatée chez les femmes (SIR=0,92 ; 2 cas).

Une analyse des données d'incidence des registres couvrant la moitié de la population suisse depuis la fin des années 1980 a été conduite sur la période 1980-1993 (Bouchardy et coll., 2002). Elle ne portait que sur les hommes car les informations étaient manquantes pour les professions des femmes. Au total 58 134 cancers incidents ont été identifiés et la profession identifiée était, selon les registres, soit la dernière, soit la plus longuement exercée soit encore celle au moment du diagnostic. Cette information manquait pour 0,3 à 23 % des cas selon les registres. Ont été identifiés 1 541 cas incidents de mélanomes cutanés et la localisation anatomique était documentée. Cette analyse incluait 2 461 cancers pour le secteur agricole dont 60 mélanomes cutanés (23 localisés sur la tête et le cou et 23 sur le tronc). L'analyse considérait chaque localisation comme cancer d'intérêt et les autres cancers comme références. Après prise en compte du niveau socioéconomique, un excès de risque significatif était retrouvé globalement (SIR=1,4) et plus spécifiquement pour les mélanomes localisés sur la tête et le cou (SIR=3,3).

La cohorte historique construite chez les hommes vétérinaires par Travier (Travier et coll., 2003) s'appuyait d'une part sur le registre national des cancers suédois pour la période 1971-1989 et sur les recensements généraux de population de 1960 et 1970. Les membres de la cohorte étaient vétérinaires ou étaient employés par ce secteur aux deux recensements, les retraités de ce secteur entre 1960 et 1970 furent également inclus. Un total de 1 178 hommes fut identifié (72 % de vétérinaires) dont 701 travaillaient comme vétérinaires dans l'industrie. Un total de 170 cancers incidents furent identifiés avec un excès de risque significatif pour les mélanomes cutanés (SIR=2,86 ; 11 cas incidents). Cet excès de risque était similaire quel que soit le secteur d'activité (industrie vétérinaire, industrie autre, employés de l'industrie vétérinaire) et plus particulièrement pour les mélanomes localisés sur le tronc (RR=4,80, 5 cas chez les vétérinaires employés dans l'industrie vétérinaire). L'excès de risque significatif était maintenu en comparant les vétérinaires à un échantillon interne de même niveau socio-économique (RR=2,33). De ce fait et du fait de la localisation anatomique de la plupart des mélanomes observés chez les vétérinaires, les auteurs concluent que l'excès de mélanomes ne serait ni dû à l'exposition UV pendant l'activité professionnelle ni à celle reçue pendant les loisirs.

Dans le cadre du suivi de la santé des vétérans américains de la guerre du Vietnam, une cohorte historique fut constituée et comprenait à la fois 1 196 applicateurs militaires de défoliants (agents orange, violet, bleu... à base de 2,4-D, de 2,4,5-T seuls ou en mélange) et 1 785 vétérans des mêmes unités

mais non utilisateurs de ces herbicides (Akhtar et coll., 2004). La période d'utilisation allait de 1962 à 1971 et la période de surveillance de l'état de santé de 1982 à 1997. Des mesures de dioxines sanguines furent réalisées en 1987 ou extrapolées pour les individus sans dosage. Un total de 146 cancers incidents a été observé (17 mélanomes cutanés chez les exposés et 15 chez les non exposés). Un excès de risque significatif était observé ( $SIR=2,33$ ). Les excès de risque n'étaient pas sensiblement différents selon la période d'exposition mais étaient encore plus nets selon la présence probable de contamination par des dioxines ( $SIR=7,51$ ).

Une étude recherchant les secteurs professionnels à risque de mélanomes cutanés a été conduite chez les femmes suédoises identifiées comme actives aux recensements de 1960 et/ou de 1970 (Perez-Gomez et coll., 2005). Un total de 1 101 669 femmes fut identifié (70 % de travail à temps plein et 25 % avec le même emploi aux deux recensements). Le suivi des cancers portait sur la période 1971-1989. Un total de 3 598 mélanomes cutanés incidents fut identifié.

Une cohorte historique d'hommes jardiniers ( $n=3 156$ ) a été suivie en termes d'incidence des cancers entre 1975 et 2001 (Hansen et coll., 2007). Cette étude fait suite à une précédente analyse (Hansen et coll., 1992) menée sur la période 1975 à 1984, incluant 4 015 jardiniers (dont 859 femmes) avec 32 décès par cancers cutanés sans excès significatif de risque ( $SIR=1,11$ ) et un seul décès pour ces cancers chez les femmes. L'extension du suivi mais limité aux hommes a permis l'identification de 521 cancers incidents avec une diminution de risque significative pour les cancers cutanés ( $SIR=0,65$  ; 69 cancers incidents). Des analyses séparées pour 3 cohortes de naissance supposées reliées à des niveaux différents d'exposition aux pesticides (naissance avant 1914, forte exposition ; naissance entre 1915 et 1934, exposition moyenne et naissance après 1934, exposition faible en fonction des types de pesticides autorisés au Danemark sur ces périodes) n'ont pas montré de différences significatives de risque de décéder de cancers cutanés ( $SIR=0,93$  ;  $SIR=0,61$  et  $SIR=0,28$ ).

Une analyse a été conduite à partir d'une large cohorte historique croisant les informations des recensements de population des pays scandinaves (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) aux registres nationaux des cancers de ces pays (Pukkala et coll., 2009). Cette analyse concernait 14,9 millions de personnes pour 2,8 millions de cancers incidents. L'information sur les emplois provenait des données des recensements des années 1960, 1970, 1980 et/ou 1990. Un total de 3 087 mélanomes cutanés a été recensé chez les agriculteurs, avec une diminution du risque significative de survenue de mélanomes cutanés ( $SIR=0,81$ ) quel que soit le pays. Les jardiniers et les forestiers présentaient également un risque plus faible significatif de mélanomes ( $SIR=0,79$  pour les jardiniers et  $SIR=0,55$  chez les forestiers). Les résultats étaient similaires pour les agricultrices ( $SIR=0,89$  ; 900 cas incidents) et à la limite du risque significatif chez les jardinières ( $SIR=0,94$  ; 965 cas incidents).

L'étude conduite en Australie auprès d'applicateurs de pesticides (Macfarlane et coll., 2009) s'est intéressée également à la survenue de cancers sur la période entre 1983 et 2002 grâce aux registres de cancers (National et district Victoria). Un total de 89 cancers incidents furent observés dont 22 par mélanomes cutanés (SIR=1,56 ; IC 95 % [1,03-2,37]). D'après les auteurs, cet excès n'était sans doute pas dû à une exposition aux UV pendant l'emploi car la majorité travaillait à l'intérieur des bâtiments. La même équipe de recherche a mis en place une autre cohorte historique s'appuyant sur les mêmes sources de données (redondance partielle entre les deux cohortes) et portant sur un total de 13 134 individus (92 % d'hommes) dont 919 hommes agriculteurs suivis sur la période 1983-2002 ou 2004 selon qu'il s'agisse de données d'incidence ou de mortalité (Macfarlane et coll., 2010). Un total de 819 cancers incidents ont été identifiés dont aucun excès de mélanome (122 cas incidents, SIR=0,97). Aucune information n'était disponible sur les emplois et les pesticides utilisés.

Les personnes ayant récupéré une licence d'utilisation de pesticides en Grande Bretagne sur la période entre 1987 et 2003 étaient membres de cette cohorte historique (n=62 960, 94 % d'hommes, 50 % de moins de 30 ans à l'inclusion (Frost et coll., 2011). Les causes de décès et l'incidence des cancers étaient suivies sur la période entre 1987 et 2005 ou 2004, respectivement. Un total de 1 514 cancers incidents (71 chez les femmes) ont été comptabilisés dont 422 cancers cutanés chez les hommes avec une diminution non significative du risque de survenue de mélanomes (SIR=0,94 ; n=62) et un excès significatif pour les autres cancers cutanés (SIR=1,11 ; n=363). Chez les femmes, il a été observé un excès non significatif de mélanome (SIR=1,06 ; n=5) et un excès significatif pour les autres cancers cutanés (SIR=1,73 ; n=16).

En résumé, sur les 16 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence, 11 ont montré un excès de risque, significatif à 9 reprises et 5 une diminution du risque dont 2 significatives. L'excès de risque allait de 1,2 à 4,8. Seules 6 études présentaient des données pour les femmes également avec une diminution du risque significative pour une, une tendance à la diminution du risque pour trois études, une tendance à un excès de risque pour une autre et un excès significatif pour la dernière. Aucun résultat n'était disponible sur le risque associé à des molécules pesticides particulières même si le type de pesticides était restreint dans plusieurs études : essentiellement des herbicides pour les salariés du Costa Rica (Wesseling et coll., 1996) ou les applicateurs en zones non agricoles (Corrao et coll., 1989), des insecticides pour les salariés australiens (Macfarlane et coll., 2009).

### ***Études cas-témoins***

Seulement quatre études cas-témoins ont été recensées (tableau 10.IX), trois postérieures à la méta-analyse d'Acquavella car la dernière, antérieure, s'intéressait aux usages domestiques et pas à l'usage professionnel agricole (Hicks

et coll., 1985). Elles ont été conduites aux États-Unis (Hicks et coll., 1985), en Italie (Settimi et coll., 1999 ; Settimi et coll., 2001) ou simultanément en Écosse et Australie (Green et coll., 1999). Seule l'étude menée en Australie portait sur un nombre de cas de mélanomes relativement important d'autant plus qu'elle était ciblée sur les mélanomes des extrémités. Aucune étude ne fournissait des données sur l'utilisation de pesticides particuliers et deux études portaient soit sur l'exposition domestique aux pesticides (Hicks et coll., 1985) soit sur les produits chimiques agricoles sans précision (Green et coll., 1999).

Une étude cas-témoins a été conduite aux États-Unis dans l'État de Géorgie à partir de deux hôpitaux pour les cas âgés de moins de 49 ans sur la période 1975 à 1980 et 74 témoins identifiés grâce aux cas et appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'ethnie (Hicks et coll., 1985). Quarante et un cas étaient éligibles, 36 ont été enquêtés. L'enquête était réalisée en face à face ou par téléphone. Des prélèvements de sols ont été réalisés pour 10 cas et 8 témoins avec une recherche de 31 pesticides et 31 herbicides. Un excès de risque a été associé avec l'exposition environnementale aux pesticides (7 cas exposés, 4 par l'épandage aérien, 2 par l'épandage dans des fermes, 1 par l'utilisation personnelle au domicile). Six pesticides (DDT détecté dans 63 % des sols) et 5 herbicides (pentachlorophénol détecté dans 63 % des sols) ont été retrouvés dans les sols des cas contre 6 pesticides (DDT détecté dans 40 % des sols) et 4 herbicides chez les témoins (pentachlorophénol détecté dans 50 % des sols).

La seconde étude cas-témoins répertoriée a été conduite simultanément en Écosse et en Australie (Green et coll., 1999). Les cas étaient des patients atteints de mélanomes des extrémités âgés de plus de 18 ans et diagnostiqués sur la période 1987-1993. Deux témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence ont été sélectionnés sur les listes électorales pour l'Australie ou à partir de la patientèle du médecin traitant du cas pour l'Écosse. L'enquête fut réalisée en face à face en Écosse et par auto-questionnaire en Australie. En Australie, un total de 494 cas furent interrogés sur les 820 cas éligibles (60 % de participation, pas de différence entre inclus et éligibles en termes d'âge, de genre et année de diagnostic) et 901 des 1 210 témoins sélectionnés (74 % de participation). Au total 275 mélanomes étaient localisés sur la paume des mains ou la plante des pieds. En Écosse, un total de 44 cas (dont 36 de mélanomes des paumes ou plantes) fut interrogé sur les 143 cas éligibles. Plus de 81 % des témoins participèrent soit 88 témoins. Les données concernant l'exposition aux produits chimiques agricoles n'étaient disponibles que pour la partie australienne de l'étude. Un excès de risque significatif (OR=3,6) a été observé chez les cas appartenant à la catégorie d'exposition la plus forte aux produits chimiques agricoles (herbicides et autres pulvérisations agricoles), avec un test de tendance significatif.

La dernière étude cas-témoins recensée a été menée par une équipe italienne et les données ont été publiées séparément pour les femmes (Settimi et coll., 1999) et pour les hommes (Settimi et coll., 2001). Il s'agit d'une étude cas-témoins hospitalière menée sur 3 régions du Nord de l'Italie (Piémont, Toscane et

Emilie-Romagne) et portant sur 14 localisations tumorales différentes sur la période 1990-1992, pour des patients âgés de 20 à 74 ans et dont l'entretien était réalisé directement ou auprès d'un proche. Les témoins étaient les patients atteints d'autres cancers non contigus anatomiquement ou partageant les mêmes facteurs de risque reconnus. Un total de 945 patientes (82 enquêtes auprès de proches) et 1 279 patients (263 enquêtes auprès de proches) furent enquêtés (questions sur les emplois agricoles, le secteur, les tâches, l'utilisation de pesticides et les équipements de protection individuelle). Chez les femmes, un total de 30 cas de mélanomes et 195 autres cancers cutanés furent enquêtés. L'emploi en agriculture (essentiellement comme ouvrières agricoles ou saisonnières) était associé à un excès de risque significatif (OR=2,7) sans relation nette avec la durée de travail dans ce secteur. L'excès de risque semblait être plus important (OR=2,5, non significatif) en viticulture par rapport à la culture de blé, de légumes ou en arboriculture. Chez les hommes, 25 mélanomes cutanés et 348 autres cancers cutanés ont été enquêtés. Aucun excès de risque significatif n'a été retrouvé (OR=1,1 pour l'emploi en agriculture et OR=1,0 pour l'utilisation de pesticides en agriculture). Un excès de risque non significatif était retrouvé pour le travail en oliveraie (3 cas exposés) ou en polyculture-viticulture (8 cas exposés et OR=1,3 dans les deux cas) et une diminution du risque significative pour l'arboriculture (OR=0,3 ; 4 cas exposés). Les résultats étaient similaires pour les autres cancers cutanés.

**Tableau 10.IX : Bilan des études cas-témoins sur l'association entre mélanomes cutanés et expositions professionnelles agricoles (4 études)**

Référence Pays	Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Hicks et coll., 1985 États-Unis	36 cas de mélanomes malins <49 ans 74 témoins appariés sur l'âge, l'ethnie et le sexe	Type de peau, antécédents familiaux de mélanome, habitudes de vie/soleil	Expositions domestiques ou environnementales	OR=3,56 (7 cas exposés)
Green et coll., 1999 <sup>a</sup> Australie et Écosse	Mélanome mains et pieds (275+36 cas et 496+72 témoins) Témoins appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence	Habitudes de vie/soleil, couleurs yeux, cheveux...	Produits chimiques agricoles sans autre indication	<b>OR=3,6*</b>
Settimi et coll., 1999 Italie	Étude sur 14 types de cancers Femmes 26 cas mélanomes malins Témoins=autres cancers (pas même organe ou même FR)	Âge, antécédent familial de mélanome	Durée d'emploi, types de cultures	<b>OR=2,7*</b> (emploi) Tendance avec cultures (Vin, OR=2,5)
Settimi et coll., 2001 <sup>a</sup> Italie	Étude sur 14 types de cancers Hommes 25 cas mélanomes malins Témoins=autres cancers (pas même organe ou même FR)	Âge, antécédent familial de mélanome	Durée d'emploi, utilisation de pesticides, types de cultures, tâches par périodes	OR=1,1 (emploi) Pas d'effet pesticides Tendance avec cultures (olive, OR=1,3 ; idem pour blé-vigne)

En résumé, sur les 4 études cas-témoins, 2 présentent un excès de risque significatif. Dans la première, menée en Ecosse et Australie, l'excès de risque (OR=3,6) a été observé chez les cas rapportant une exposition aux produits chimiques agricoles (herbicides et autres pulvérisations agricoles) pendant plus de 70 % de leur vie professionnelle. Dans la deuxième, menée en Italie, un excès de risque significatif a été mis en évidence uniquement chez les femmes (OR=2,7) employées en agriculture (essentiellement comme ouvrières agricoles ou saisonnières).

### **Étude de cohorte prospective *Agricultural Health Study***

La cohorte AHS (Alavanja et coll., 1996) comprenait 52 393 agriculteurs de l'Iowa ou de la Caroline du Nord (97 % d'hommes, 48 ans en moyenne à l'inclusion) applicateurs de pesticides et 4 916 applicateurs professionnels de l'Iowa (96 % d'hommes), recrutés entre décembre 1994 et décembre 1997 lors du retrait d'une licence d'utilisation de pesticides spécifiques. Un questionnaire d'inclusion était posé en face à face et comprenait notamment des questionnaires sur l'utilisation de 50 pesticides dont 22 avec des informations sur le nombre d'années et le nombre de jours d'utilisation par année. Un questionnaire complémentaire était distribué aux membres de la cohorte pour recueillir notamment les mêmes questions sur 28 autres pesticides (environ 44 % des agriculteurs ont retourné ce questionnaire complémentaire) ainsi qu'un questionnaire pour leurs conjoints. Ainsi, 32 345 conjoints (99 % de femmes, 47 ans en moyenne) ont été également inclus au sein de l'AHS.

### **Comparaison avec des populations de référence**

Des comparaisons de l'état de santé entre les membres de la cohorte et les populations générales des deux États correspondants (Iowa et Caroline du Nord) ont été réalisées (tableau 10.X), d'une part, sur les causes de décès sur la période entre l'inclusion et fin 2000 (Blair et coll., 2005) puis sur une période allant jusqu'à fin 2007 (Waggoner et coll., 2011) et d'autre part sur l'incidence de cancers tout d'abord sur la période entre l'inclusion et fin 2002 (Alavanja et coll., 2005) puis sur une période étendue à fin 2006 (Koutros et coll., 2010). Le risque de décéder d'un mélanome cutané pour les agriculteurs applicateurs de pesticides était non significativement inférieur à 1 pour 5 années (SMR=0,7) ou 13 années de suivi en y associant les applicateurs professionnels (SMR=0,76). De la même façon, il était observé un risque de mortalité diminué pour ce cancer chez les conjoints d'agriculteurs (SMR=0,4 pour 5 années et SMR=0,75 pour 13 années). Le calcul d'un rSMR (censé mieux prendre en compte un effet du travailleur sain) montrait un excès significatif (rSMR=1,42) de décès chez les applicateurs et un excès de même ordre bien que non significatif chez les conjoints (rSMR=1,44). De façon moins nette, l'incidence de mélanomes cutanés était inférieure chez les agriculteurs après

5 années (SIR=0,95) ou 11 années de suivi (SIR=0,89). Le calcul d'un rSIR ne changeait pas les conclusions. Chez les conjoints, un excès significatif de risque de mélanome (SIR=1,64) était observé après 5 années. Cet excès ne restait significatif après 11 années que s'il s'appuyait sur le rSIR (rSIR=1,64). Chez les applicateurs professionnels, un excès non significatif de mélanome était observé quelle que soit la durée de suivi (SIR=1,05 pour 5 années et SMR=1,09 pour 11 années).

**Tableau 10.X : Bilan du suivi de la cohorte AHS en termes de mortalité et d'incidence**

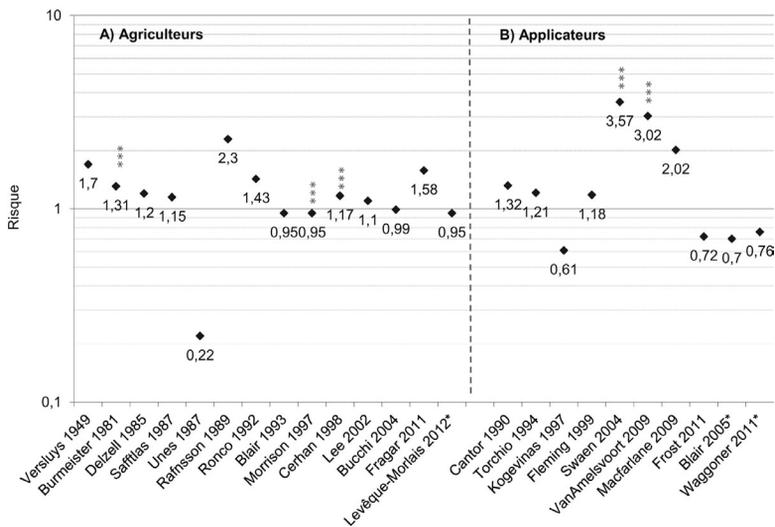
Référence	Incidence/mortalité Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Populations exposées	Résultats
Blair et coll., 2005	Mortalité sur 5 années Agriculteurs (n=52 393) 1 558 décès, 514 par cancers dont 13 par mélanomes Conjoints (n=32 345) 497 décès, 239 par cancers dont 2 par mélanomes	Âge, année du décès, État, ethnie et genre	Agriculteurs Conjoints	SMR=0,7 SMR=0,4
Waggoner et coll., 2011	Mortalité sur 13 années Agriculteurs et applicateurs (n=57 310) 4 880 décès, 1 624 par cancers dont 38 par mélanomes Conjoints (n=32 346) 1 539 décès, 665 par cancers dont 10 par mélanomes	Âge, année du décès, État, ethnie et genre	Tous applicateurs Tous applicateurs Conjoints Conjoints	SMR=0,76 <b>rSMR<sup>a</sup>=1,42*</b> SMR=0,75 rSMR=1,44
Alavanja et coll., 2005	Incidence sur 5 années Agriculteurs : 2 587 cancers dont 100 mélanomes Applicateurs : 132 cancers dont 7 mélanomes Conjoints : 1 112 cancers dont 67 mélanomes	Âge, État, ethnie et genre	Agriculteurs Applicateurs Conjoints	SIR=0,95 SIR=1,05 <b>SIR=1,64*</b>
Koutros et coll., 2010	Incidence sur 11 années Agriculteurs : 4 316 cancers dont 173 mélanomes Applicateurs : 219 cancers dont 13 mélanomes Conjoints : 1 896 cancers dont 92 mélanomes	Âge, État, ethnie et genre	Agriculteurs Agriculteurs Applicateurs Conjoints Conjoints	SIR=0,89 rSIR <sup>b</sup> =1,05 SIR=1,09 SIR=1,17 <b>rSIR<sup>b</sup>=1,64*</b>

\* p<0,05 ; <sup>a</sup> rSMR : SMR d'une cause donnée rapportée au SMR pour toutes les autres causes ; <sup>b</sup> rSIR : SIR d'une localisation tumorale rapportée au SIR de toutes les autres localisations ; Agriculteurs = agriculteurs applicateurs de pesticides ; Applicateurs : applicateurs professionnels de pesticides ; Conjoints : conjoints des agriculteurs applicateurs de pesticides

En résumé, dans la cohorte AHS, un excès significatif de décès par mélanome est observé chez les applicateurs, qu'ils soient agriculteurs ou professionnels et un excès de même ordre non significatif chez les conjoints. Aucun excès de risque significatif de mélanome (incidence) n'est mis en évidence chez les agriculteurs et applicateurs mais un excès significatif de risque est observé chez les conjoints.

## Bilan des études de cohortes

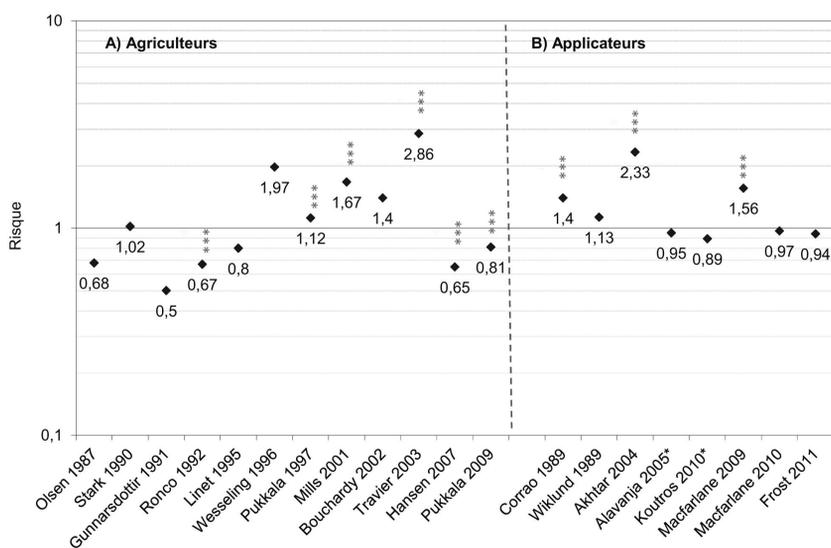
La figure 10.1 présente le bilan des études de cohortes s'appuyant sur des données de mortalité (14 études chez des agriculteurs et 10 études chez des applicateurs de pesticides). Les 14 études portant sur des agriculteurs ont été publiées entre 1949 et 2012 et 8 étaient incluses dans la méta-analyse d'Acquavella. Les valeurs de risque étaient supérieures à 1 pour 9 études variant de 1,1 à 2,3 dont 3 de façon significative pour les agriculteurs (Burmeister et coll., 1981 ; Cerhan et coll., 1998) ou au moins une catégorie de personnes exposées (Lee et coll., 2002) ; trois études présentaient des risques très proches de la valeur 1 (dont la cohorte prospective Agrican recueillant directement des données auprès des personnes suivies ; Levêque-Morlais et coll., 2012) et une seule étude rapportait une diminution du risque importante mais non significative (SMR=0,22 ; 1 cas observé). Dix études publiées de 1994 à 2011 concernaient des applicateurs de pesticides, aucune n'était incluse dans la méta-analyse d'Acquavella et deux publications rapportaient les données obtenues dans la cohorte prospective AHS (recueillant directement des données auprès des agriculteurs applicateurs suivis ; Blair et coll., 2005 et Waggoner et coll., 2011). La moitié des études montraient un excès de risque dont deux de façon significative (Swaen et coll., 2004 ; Van Amelsvoort et coll., 2009), aucune étude ne rapportait une diminution du risque significative.



**Figure 10.1 : Bilan des études de cohorte portant sur la mortalité par mélanomes cutanés menées auprès de populations agricoles masculines : A) Agriculteurs essentiellement, n=14 ; B) Applicateurs de pesticides, n=10.**

\* Données issues de cohortes prospectives (AHS pour Blair et coll., 2005 et Waggoner et coll., 2011 et Agrican pour Levêque-Morlais et coll., 2012) avec questionnaires spécifiques  
 \*\*\* Résultats significatifs

La figure 10.2 présente ainsi le bilan des études de cohortes s'appuyant sur des données d'incidence (12 études chez des agriculteurs et 8 études chez des applicateurs de pesticides). Les 12 études portant sur des agriculteurs ont été publiées entre 1987 et 2009 et 4 étaient incluses dans la méta-analyse d'Acquavella. Les valeurs de risque étaient supérieures à 1 pour 6 études variant de 1,02 à 2,86 dont 3 de façon significative pour les agriculteurs (Pukkala et coll., 1997 ; Bouchardy et coll., 2002) ou les vétérinaires (Travier et coll., 2003) et six études rapportaient une diminution du risque dont 3 de façon significative (Linet et coll., 1995 ; Hansen et coll., 2007 ; Pukkala et coll., 2009). Huit études publiées de 1989 à 2011 concernaient des applicateurs de pesticides, aucune n'était incluse dans la méta-analyse d'Acquavella et deux publications rapportaient les données obtenues dans la cohorte prospective AHS (recueillant directement des données auprès des agriculteurs applicateurs suivis ; Alavanja et coll., 2005 et Koutros et coll., 2010). La moitié des études montraient un excès de risque dont trois de façon significative (Corrao et coll., 1989 ; Akhtar et coll., 2004 ; Macfarlane et coll., 2009), aucune étude ne rapportait une diminution de risque significative.



**Figure 10.2 : Bilan des études de cohorte portant sur l'incidence de mélanomes cutanés menées auprès de populations agricoles masculines : A) Agriculteurs essentiellement, n=12 et B) Applicateurs de pesticides, n=8**

\* Données issues de cohortes prospectives AHS

\*\*\* Résultats significatifs

## Exposition à des familles chimiques ou substances actives de pesticides

Les résultats par familles chimiques sont uniquement issus de l'étude de cohorte AHS. La mesure de l'exposition à des pesticides spécifiques au sein de la cohorte AHS a suivi plusieurs approches s'appuyant sur trois sources de données. La première source comprenait le questionnaire d'inclusion proposé à tous les applicateurs lors de l'inclusion et fournissait deux listes de pesticides : l'une de 22 pesticides pour lesquels étaient recueillis l'utilisation dans la vie mais aussi le nombre de jours d'utilisation et une deuxième liste de 28 pesticides pour lesquels seule l'utilisation dans la vie était recueillie. La deuxième source d'information était le questionnaire à compléter au domicile (effectivement complété par environ 40 % des agriculteurs inclus) dans lequel le nombre de jours d'utilisation des 28 pesticides était recueilli. Enfin, un algorithme (Dosemeci et coll., 2002) prenant essentiellement en compte le type d'équipement de protection individuelle était utilisé. Ainsi, trois indicateurs d'exposition aux pesticides pouvaient être confrontés au développement de mélanomes : l'utilisation dans la vie, le nombre cumulé de jours d'utilisation dans la vie et le nombre cumulé pondéré par l'algorithme.

Le lien entre l'utilisation de pesticides et le risque de mélanomes cutanés a été analysé au sein de l'AHS de deux façons : soit par une analyse cas-témoins nichée (Dennis et coll., 2008 et 2010), soit en partant de l'exposition à un pesticide donné en étudiant le risque associé à différents cancers dont les mélanomes cutanés.

L'analyse conduite par Dennis (Dennis et coll., 2010) portait sur les cas incidents survenus entre l'inclusion et fin décembre 2005 chez les applicateurs de la cohorte (agriculteurs et applicateurs professionnels). Au total, 271 cas incidents ont été identifiés dont 150 parmi ceux ayant complété le questionnaire complémentaire d'inclusion. Les analyses, ajustées sur différents facteurs de risque établis de mélanome identifiés dans des analyses préalables (Dennis et coll., 2008 ; sensibilité aux UV, couleur des cheveux et l'IMC à l'âge de 20 ans, données disponibles uniquement dans le questionnaire complémentaire d'inclusion), ont porté sur le lien entre l'utilisation dans la vie de chacun des pesticides ainsi qu'avec le nombre de jours d'utilisation sur la vie (analysé en 3 modalités : aucune utilisation et plus ou moins la médiane) et le développement de mélanome. Parmi les 50 pesticides (18 herbicides, 22 insecticides, 6 fongicides et 4 fumigants, voir liste en annexe 3), une relation dose-effet significative a été observée pour 4 d'entre eux : 2 des 6 fongicides (bénomyl : OR=2,8 pour plus de 133 jours d'utilisation ; manèbe ou mancozèbe : OR=2,4 pour plus de 63 jours d'utilisation), 2 des 22 insecticides (carbaryl : OR=1,7 pour plus de 56 jours d'utilisation et parathion : OR=2,4 pour plus de 56 jours d'utilisation) et aucun herbicide. Parmi les pesticides cités spontanément en dehors de la liste des 50 molécules, environ 3 à 4 % des membres de la cohorte

avaient déclaré avoir utilisé des dérivés de l'arsenic dont une partie importante sous forme d'arséniates de plomb appliqués sur cultures. Un excès significatif de risque de mélanome était retrouvé (OR=2,1), excès qui disparaissait après ajustement sur l'âge (OR=1,2). Des analyses du risque de mélanome associé à chacun des 4 pesticides mais stratifiées sur l'utilisation de dérivés de l'arsenic ont montré une interaction significative pour 3 d'entre eux (parathion, manèbe-mancozèbe et bénomyl). Ceci signifie que l'excès de risque n'existe que si les personnes avaient aussi déclaré une exposition aux arsenics de plomb, ce qui serait en faveur d'un effet synergique entre ces expositions. Mais ces résultats s'appuient sur des effectifs limités qui ne permettent pas de regarder un effet dose.

Des résultats sur le risque de mélanomes cutanés étaient publiés pour 11 des 22 pesticides pour lesquels des informations quantitatives sur leur utilisation étaient disponibles pour l'ensemble des agriculteurs de la cohorte (tableau 10.XI). Il s'agissait de 6 des 10 herbicides, de 4 des 8 insecticides et d'un des 2 fumigants. Aucun des 2 fongicides n'a fait l'objet d'une publication sur les mélanomes cutanés. Les pesticides analysés ici étaient utilisés par une grande proportion des agriculteurs de la cohorte (15 % à 80 % d'utilisateurs). Aucun excès significatif n'a été détecté pour ces 11 pesticides même si le risque était augmenté pour les herbicides alachlore (RR=1,59 ; Lee et coll., 2004a), atrazine (RR=1,05 ; Rusiecki et coll., 2004) et imazéthapyr (RR=1,08 ; Koutros et coll., 2009) et pour les insecticides organophosphorés chlorpyrifos (RR=1,11 ; Lee et coll., 2004b) et fonofos (RR=1,17 ; Mahajan et coll., 2006). Au contraire, une diminution significative du risque a été détecté pour les insecticides pyréthrinoides utilisés sur animaux et/ou cultures (RR=0,25 ; Rusiecki et coll., 2009) et pour le fumigant bromure de méthyle (RR=0,36 ; Barry et coll., 2012). Selon les pesticides concernés, la mesure de l'exposition était binaire chez les exposés ( $\pm$  la médiane de l'indicateur) pour l'herbicide alachlore et l'insecticide chlorpyrifos mais dans la plupart des cas, un effet dose était recherché avec l'exposition analysée en terciles (ou quelquefois en quartiles) de la distribution du nombre de jours cumulés d'utilisation sur la vie et/ou de ce nombre de jours pondéré par l'algorithme de Dosemeci (Dosemeci et coll., 2002). La catégorie de référence était le plus souvent composée des membres de la cohorte non exposés au pesticide considéré mais des analyses étaient également régulièrement conduites avec les plus faiblement exposés comme catégorie de référence. Cette stratégie permettrait d'éviter que la catégorie de référence soit trop différente des individus exposés sur d'autres paramètres que l'exposition considérée. Le nombre de cas incidents chez les personnes exposées était relativement conséquent dans la plupart des analyses : entre 30 et 40 cas. Les applicateurs professionnels et les femmes agricultrices étaient parfois exclus des analyses (De Ross et coll., 2005 ; Koutros et coll., 2009 ; Mahajan et coll., 2006 ; Samanic et coll., 2006 ; Van Bommel et coll., 2008) en général car le nombre de cas exposés pour ces catégories était faible. Les variables de confusion prises en compte dans les modèles finaux n'incluaient

jamais les déterminants associés aux effets des UV car ils ne modifiaient pas de façon significative l'effet de l'exposition aux pesticides considérés.

Concernant les 28 pesticides pour lesquels les informations n'étaient disponibles que pour les agriculteurs ayant complété un questionnaire complémentaire (environ 40 % des agriculteurs de la cohorte), des résultats sur l'association avec les mélanomes cutanés ont été publiés pour 4 des 8 herbicides, pour 11 des 13 insecticides mais pour aucun des fongicides ou des fumigants (tableau 10.XII). Un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de l'insecticide carbaryl (RR=4,11 pour un nombre de jours cumulés sur la vie supérieur à 175) avec un effet-dose à la limite de la significativité quand la catégorie de référence était les non utilisateurs de cet insecticide. En revanche, aucun excès de risque significatif n'était observé pour ce même pesticide avec l'indice cumulé pondéré par l'algorithme (Mahajan et coll., 2007). Alors qu'aucun excès significatif de risque de mélanome n'était associé à l'utilisation des insecticides organochlorés dans leur globalité, un excès significatif de risque était retrouvé pour le toxaphène (RR=2,9 pour les utilisateurs de plus de 25 jours sur la vie). De plus, une relation dose-effet significative était retrouvée avec le nombre de jours d'utilisation cumulé sur la vie (Purdue et coll., 2007). Aucune association significative n'était retrouvée ni pour les herbicides butylate (Lynch et coll., 2009), paraquat (Park et coll., 2009) ou pendiméthaline (Hou et coll., 2006) ni pour les insecticides organophosphorés diazinon (Beane Freeman et coll., 2005) ou malathion (Bonner et coll., 2007). Les femmes agricultrices étaient exclues des analyses dans l'étude du diazinon (Beane Freeman et coll., 2005) car le nombre de cas exposés pour celles-ci était faible.

L'étude de Van Amelsvoort et coll. (2009) a été menée chez les employés, ayant travaillé au moins une année, entre 1954 et 1970, sur un site de fabrication/conditionnement hollandais des insecticides organochlorés aldrine et dieldrine (tableau 10.VII). Trois décès par cancers cutanés sont survenus chez les opérateurs (emploi qui présentait les niveaux d'imprégnation les plus importants) conduisant à un excès significatif de décès (SMR=5,76).

En résumé, d'après l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte AHS (cas incidents survenus chez les applicateurs/agriculteurs et applicateurs professionnels), une relation dose-effet significative a été observée pour 4 substances actives (sur les 50 explorées) : bénomyl, manèbe ou mancozèbe, carbaryl, parathion. Des analyses du risque de mélanome associé à chacun des 4 pesticides mais stratifiées sur l'utilisation de dérivés de l'arsenic ont montré une interaction significative pour 3 d'entre eux (parathion, manèbe-mancozèbe et bénomyl). Chez les agriculteurs, un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de carbaryl avec un effet-dose à la limite de la significativité et le toxaphène avec une relation dose-effet significative.

**En conclusion**, une cinquantaine d'études (dont l'AHS) ont été identifiées sur le risque de mélanomes cutanés associé aux activités agricoles et/ou à l'usage de pesticides. La méta-analyse la moins ancienne (1998) ne signale pas d'excès de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome. Cependant, l'analyse stratifiée séparant les études cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque non significative. Par ailleurs une revue de littérature publiée en 2008 montrait que 8 des 10 études sélectionnées présentaient un excès de risque significatif de mélanomes cutanés pour les populations exposées aux pesticides. Dans la cohorte AHS, un excès significatif de décès par mélanome est observé chez les applicateurs et un excès de même ordre non significatif chez les conjoints. Aucun excès de risque significatif (incidence) de mélanome n'est mis en évidence chez les agriculteurs et applicateurs mais un excès significatif de risque est observé chez les conjoints.

Le bilan de l'ensemble des études de cohortes (inclues dans la méta-analyse, la revue et les autres études publiées ultérieurement) est le suivant. Concernant les études sur la mortalité, trois études (sur 14) rapportent des excès significatifs de décès par mélanome pour les agriculteurs dans deux études ou au moins pour une catégorie de personnes exposées. Deux études (sur 10) chez les applicateurs montrent un excès significatif de risque. Aucune étude ne rapportait une diminution significative du risque. Concernant les études sur l'incidence, trois études (sur 12) rapportent des excès de risque significatifs et 4 études rapportent une diminution significative de risque chez les agriculteurs. Chez les applicateurs, trois études (sur 8) présentent des excès de risque significatifs. Aucune étude ne rapporte une diminution significative du risque.

D'après les données de la cohorte AHS, une relation dose-effet significative a été observée pour 4 substances actives (sur les 50 explorées) : bénomyl, manèbe ou mancozèbe, carbaryl, parathion. Une interaction significative avec des dérivés de l'arsenic a été montrée pour le parathion, le manèbe-mancozèbe et le bénomyl. Chez les agriculteurs, un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de carbaryl avec un effet-dose à la limite de la significativité et le toxaphène avec une relation dose-effet significative.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, SCHUMAN S, HOLDEN L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

AKHTAR FZ, GARABRANT DH, KETCHUM NS, MICHALEK JE. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 123-136

ALAVANJA, M. C., SANDLER, D. P., MCMASTER, S. B., ZAHM, S. H., MCDONNELL, C. J., LYNCH, C. F., PENNYBACKER, M., ROTHMAN, N., DOSEMÉCI, M., BOND, A. E., BLAIR, A. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369

- ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31 (Suppl 1)** : 39-45
- BARRY KH., KOUTROS S, LUBIN JH, COBLE JB, BARONE-ADESI F et coll. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2012, **23** : 807-818
- BEANE-FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP, et coll. Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study Cohort Exposed to Diazinon. *Am J Epidemiology* 2005, **162** : 1070-1079
- BEANE-FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1253-1259
- BLAIR A, HOAR ZAHM S, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BLAIR A, DOSEMECI M, HEINEMAN EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 729-742
- BLAIR A, SANDLER DP, TARONE R, LUBIN J, THOMAS K, et coll. Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann Epidemiol* 2005, **15** : 279-285
- BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE-FREEMAN LE, HOPPIN JA et coll. Malathion Exposure and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiology* 2007, **166** : 1023-1034
- BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE-FREEMAN LE et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877
- BOUCHARDY C, SCHÜLER G, MINDER C, HOTZ P, BOUSQUET A et coll. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men--a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002, **28** : 1-88
- BROWNSON RC, REIF JS, CHANG JC, DAVIS JR. Cancer risks among Missouri farmers. *Cancer* 1989, **64** : 2381-2386
- BUCCHI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256
- BURMEISTER LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst* 1981, **66** : 461-464
- CANTOR KP, BOOZE CF JR. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 295-302
- CERHAN JR, CANTOR KP, WILLIAMSON K, LYNCH CF, TORNER JC, BURMEISTER LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 1998, **9** : 311-319
- CORRAO G, CALLERI M, CARLE F, RUSSO R, BOSIA S, PICCIONI P. Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 203-209

- DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54
- DELZELL E, GRUFFERMAN S. Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. *Am J Epidemiol* 1985, **121**(3) : 391-402
- DENNIS LK, LOWE JB, LYNCH CF, ALAVANJA MC. Cutaneous melanoma and obesity in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2008, **18** : 214-221
- DENNIS LK, LYNCH CF, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 812-817
- DOSEMECI M, ALAVANJA MCR, ROWLAND AS, MAGE D, ZAHM SH et coll. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2002, **46** : 245-260
- EL GHISSASSI F, BAANR, STRAIFK, GROSSE Y, SECRETAN B, et coll. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens – part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009, **10** : 751-752
- ERDEI E, TORRES SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010, **10** : 1811-1823
- FERLAY J SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, **127** : 2893-2917
- FERREIRA JJ, NEUTEL D, MESTRE T COELHO M, ROSA MM et coll. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, **25** : 139-148
- FINCHAM SM, HANSON J, BERKEL J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992, **69** : 1276-1285
- FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 14-21
- FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M et coll. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health*. 1993, **19**(6) : 382-389
- FORTES C, DE VRIES E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. *Int J Dermatol* 2008, **47** : 319-328
- FRAGAR L, DEPCZYNSKI J, LOWER T. Mortality patterns of Australian male farmers and farm managers. *Aust J Rural Health* 2011, **19** : 179-184
- FRANCESCHI S, BARBONE F, BIDOLI E GUARNERI S, SERRAINO D, et coll. Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1993, **53** : 740-745
- FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 2011, **61** : 303-310
- GREEN A, MCCREDIE M, MACKIE R, GILES G, YOUNG P, et coll. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 21-25

- GUNNARSDOTTIR H, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic farmers 1977-1987. *Scand J Soc Med* 1991, **19**(3) : 170-173
- HANSEN ES, HASLE H, LANDER F. A cohort study on cancer incidence among Danish gardeners. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 651-660
- HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33** : 465-469
- HICKS N, ZACK M, CALDWELL GG, MCKINLEY TW. Life-style factors among patients with melanoma. *South Med J* 1985, **78** : 903-908
- HOU L, LEE WJ, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, BLAIR A et coll. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology* 2006, **17** : 1-6
- IARC. Solar and Ultraviolet Radiation, 1992, Vol 55 : 1-316
- INCA 2010. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France, Novembre 2010
- INCA 2011. La situation du Cancer en France en 2010, Mars 2011
- INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)
- KELLER JE, HOWE HL. Case-control studies of cancer in Illinois farmers using data from the Illinois State Cancer Registry and the U.S. Census of Agriculture. *Eur J Cancer* 1994, **30** : 469-473
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075
- KOUTROS S, LYNCH CF, MA X, LEE WJ, HOPPIN JA, et coll. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009, **124** : 1206-1212
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105
- LEE E, BURNETT CA, LALICH N, CAMERON LL, SESTITO JP. Proportionate mortality of crop and livestock farmers in the United States, 1984-1993. *Am J Ind Med* 2002, **42** : 410-420
- LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMEDI M et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004a, **159** : 373-380
- LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b, **96** : 1781-1789
- LEVEQUE-MORLAIS N, TUAL S, CLIN B, ADJEMIAN A, BALDI I, LEBAILLY P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrolment and causes of death for the 2005-2009 period. Soumis pour publication

LINET MS, MALKER HS, CHOW WH, MCLAUGHLIN JK, WEINER JA et coll. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 1127-1135

LIU R, GAO X, LU Y, CHEN H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011, **76** : 2002-2009

LYNCH SM, MAHAJAN R, BEANE-FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009, **109** : 860-868

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MA, SIM MR. Cancer incidence and mortality in a historical cohort of Australian pest control workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 818-823

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MA, SIM MR. Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 273-280

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA et coll. Fonofos Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1838-1842

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MILLS PK, KWONG S. Cancer incidence in the United Farmworkers of America (UFW), 1987-1997. *Am J Ind Med* 2001, **40** : 596-603

MORRISON HI, KREWSKI D, RIEDEL D, BARTLETT S, SEMENCIW RM. Cancer risks from occupational exposure to agricultural chemicals in male Canadian farm operators. *J Epidemiol Biostat* 1997, **2** : 105-120

NANNI O, RAVAIOLI A, BUCCHI L, FALCINI F, RICCI R, et coll. Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in northern Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 337-344

OLSEN JH, JENSEN OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health*. 1987, **13** : 1-91

OLSEN CM, CARROLL HJ, WHITEMAN DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, **19** : 65-73

PARK SK, KANG D, BEANE-FREEMAN L, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study. *Int J Occup Environ Health* 2009, **15** : 274-281

PARKIN DM, MESHER D, SASIENI P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011, **105 (Suppl 2)** : S66-S69

PÉREZ-GÓMEZ B, ARAGONÉS N, GUSTAVSSON P, PLATO N, LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M. Cutaneous melanoma in Swedish women: Occupational risks by anatomic site. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 270-281

PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33

PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPARÉN P, et coll. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RAFNSSON V, GUNNARSDOTTIR H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989, **18**(1) : 146-151

REIFJ, PEARCE N, FRASER J. Cancer risks in New Zealand farmers. *Int J Epidemiol* 1989, **18** : 768-774

RONCO G, COSTA G, LYNGE E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 220-225

RUSIECKI JA, DE ROOS A, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE-FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586

SAFTLAS AF, BLAIR A, CANTOR KP, HANRAHAN L, ANDERSON HA. Cancer and other causes of death among Wisconsin farmers. *Am J Ind Med* 1987, **11**(2) : 119-129

SAMANIC C, RUSIECKI J, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SETTIMI L, COMBA P, CARRIERI P, BOFFETTA P, MAGNANI C, et coll. Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 135-141

SETTIMI L, COMBA P, BOSIA S, CIAPINI C, DESIDERI E, et coll. Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* 2001, **14** : 339-347

STARK AD, CHANG HG, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York State Farm Bureau members. *Arch Environ Health* 1990, **45**(3) : 155-162

SWAEN GMH, VAN VLIET C, SLANGEN JJM, STURMANS F. Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 201-204

SWAEN GM, VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, MOHREN DC. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 293-295

TORCHIO P, LEPORE AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L, et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191

TRAVIER N, GRIDLEY G, BLAIR A, DOSEMECI M, BOFFETTA P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 587-593

UNE H, SCHUMAN SH, CALDWELL ST, WHITLOCK NH. Agricultural life-style: a mortality study among male farmers in South Carolina, 1983-1984. *South Med J* 1987, **80**(9) : 1137-1140

VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JONG G, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225

VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE-FREEMAN LE, COBLE J, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1541-1546

VERSLUYS JJ. Cancer and occupation in the Netherlands. *Br J Cancer* 1949, **3** : 161-185

WAGGONER JK, KULLMANG J, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83

WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131

WIKLUND K, DICH J, HOLM LE, EKLUND G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 809-814

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 449-457

**Tableau 10.VII : Bilan des études de cohortes historiques sur l'association entre la mortalité par mélanomes cutanés et expositions professionnelles agricoles**

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Cantor et coll., 1990 États-Unis	Hommes blancs applicateurs aériens de pesticides (n=9 677) 85 décès par cancers dont 4 par cancers cutanés	Âge, catégorie d'emploi	Tous Nombre heures de vol	SMR=1,32
Torchio et coll., 1994 Italie	Hommes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=23 401) 770 décès par cancers dont 9 par mélanomes cutanés	Âge, région	Tous Région de labour (n=4) Région boisée (n=1) Région mixte (n=4)	SMR=1,21 SMR=1,07 SMR=1,21 SMR=2,50
Kogevinas et coll., 1997 12 pays	Personnes de l'industrie de fabrication d'herbicides phénoxy et/ou chlorophénols (n=21 863 dont 5 % de femmes) 1 127 décès par cancers (dont 44 décès chez les femmes) dont 9 mélanomes cutanés	Âge, pays	Tous exposés Contaminés par TCDD (5 cas) Non contaminés par TCDD (4 cas)	SMR=0,61 SMR=0,48 SMR=0,95
Morrison et coll., 1997 Canada	Hommes agriculteurs (n=326 256), 19 854 décès par cancers dont 180 par mélanomes	Âge	Agriculteurs Type d'activité Surfaces traitées	SMR=0,95
Cerhan et coll., 1998 <sup>a</sup> États-Unis, Iowa	Hommes blancs (n=88 090) certificats de décès dont 5552 chez des agriculteurs 80 décès/mélanome chez les agriculteurs	Âge <sup>c</sup>	Agriculteurs Agriculteurs <65 ans	PMR=1,17 <b>PMR=1,60<sup>b</sup></b>
Fleming et coll., 1999 États-Unis, Floride, 1999	Personnes autorisées à utiliser des pesticides d'usage restreint (n=33 658, 10 % de femmes) Hommes : 498 décès par cancers dont 15 par cancers cutanés Femmes : 34 décès par cancers (aucun par cancers cutanés)	Âge	Tous Agriculteurs (n=12) Applicateurs commerciaux (n=3)	SMR=1,18 SMR=1,17 SMR=1,19
Lee et coll., 2002 États-Unis, 26 États	Personnes dans le secteur agricole, 267 479 décès dont 45 679 par cancers et 582 décès par mélanomes cutanés	Âge, genre, ethnie	Cultures (n=459) Élevage de bovins (n=123) Éleveurs (<65 ans)	PMR=0,95 PMR=1,10 <b>PMR=1,50<sup>b</sup></b>
Bucchi et coll., 2004 Italie	Hommes (n=36 579) 3 684 décès par cancers (19 par mélanomes cutanés)	Âge, région	Tous Agriculteurs (n=14) Ouvriers agricoles	SMR=0,99 SMR=0,88 SMR=1,49

Référence Pays	Population Efficatifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Swaen et coll., 2004 Hollande	Licenciés pour utilisation d'herbicides (ZNA) (n=1 341) 5 cancers cutanés	Âge	Utilisation d'herbicides	<b>SMR=3,57<sup>b</sup></b>
Nanni et coll., 2005 Italie	Femmes (n=38 962) 2 397 décès par cancers (15 par mélanomes cutanés)	Âge, région	Toutes Agricultrices (n=12) Ouvrières agricoles	SMR=0,98 SMR=0,84 SMR=2,10
Van Amelsvoort et coll., 2009 Hollande	Hommes employés au moins 1 an dans une unité de production d'aldrine et de dieldrine (n=570) 82 décès par cancers dont 3 par cancers cutanés	Âge, exposition à l'aldrine	Tous Forte imprégnation Opérateurs (3 cas)	SMR=3,02 Pas de cas <b>SMR=5,76<sup>b</sup></b>
MacIarlane et coll., 2009 Australie	Hommes applicateurs de pesticides (n=1 813) 39 décès par cancers dont 4 par mélanomes	Âge	Hommes	SMR=2,02
Fragar et coll., 2011 Australie	Hommes agriculteurs (n=?), 1 633 décès par cancers dont 86 par cancers cutanés	Âge	Hommes	SMR=1,58
Frost et coll., 2011 Grande-Bretagne	Personnes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=62 960, 94 % d'hommes) 599 décès par cancers dont 12 par mélanomes cutanés (aucun chez les femmes)	Âge	Hommes	SMR=0,72

<sup>a</sup> Étude incluse dans la revue de Fortes et De Vries (2008) ; <sup>b</sup> p< 0,05 ; <sup>c</sup> Enquête sur un autre échantillon (tabagisme, alcool, alimentation...)

**Tableau 10.VIII : Bilan des études de cohortes historiques sur l'association entre l'incidence de mélanomes cutanés et les expositions professionnelles agricoles**

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Corrao et coll., 1989 <sup>a</sup> Italie	25 945 hommes agriculteurs ayant une licence pour traitements pesticides entre 1970 et 1974 (68 cancers cutanés) Cas identifiés par fichiers hôpitaux	Âge	Tous Forêts et labours	<b>SIR=1,4*</b> <b>SIR=1,7*</b>
Wiklund et coll., 1989 Suède	Personnes autorisées à utiliser des pesticides (n=20 245, 1 % de femmes) 558 cancers dont 28 mélanomes	Âge sexe	Applicateurs	SIR=1,13
Wiklund et Dich, 1994 Suède	Femmes suédoises (n=50 682) 4 474 cancers dont 127 mélanomes cutanés	Âge	Secteur agricole	SIR=0,90
Linnet et coll., 1995 <sup>a</sup> Suède	Hommes suédois 3 850 mélanomes identifiés (+ localisation anatomique) 513 cas dans secteur agricole, pêche	Âge région	Emploi d'après recensement général Toutes localisations Tête + cou	<b>SIR=0,8*</b> <b>SIR=1,2*</b>
Wesseling et coll., 1996 <sup>a</sup> Costa Rica	34 457 individus (10 mélanomes chez les hommes, moins de 5 chez les femmes)	Âge sexe	Salarisés sans autre information	SIR=1,97
Pukkala et Notkola, 1997 <sup>a</sup> Finlande	Recensement agricole (1978) 330 cas chez hommes, 156 chez femmes (7 types de fermes)	Âge sexe région	Hommes Femmes Ferme > 18 ha	<b>SIR=1,12*</b> SIR=0,95 SIR=1,30
Mills et coll., 2001 États-Unis, Californie	Ouvriers agricoles d'origine hispanique (n=146 581) 1 001 cancers dont 9 par mélanomes cutanés	Âge sexe	Tous Hommes (n=7) Femmes (n=2)	SIR=1,39 SIR=1,67 SIR=0,92
Bouchardy et coll., 2002 Suisse	Données des registres de cancers Hommes 2 461 cancers dans le secteur agricole dont 60 mélanomes cutanés	Âge <sup>b</sup>	Toutes localisations Tête + cou Tronc	<b>OR=1,4*</b> <b>OR=3,3*</b> OR=0,9
Traviers et coll., 2003 <sup>a</sup> Suède	Hommes vétérinaires ou employés vétérinaires (n=1 178), 11 cas de mélanomes	Âge niveau économique	Toutes localisations Tronc	<b>SIR=2,86*</b> <b>SIR=4,80*</b>

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Akhtar et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	1 196 exposés 17 cas de mélanomes 1 785 non exposés 15 cas de mélanomes	Âge ethnie, grade	Agent orange au Vietnam Tous Blancs Contamination par dioxines <sup>c</sup>	<b>SIR=2,33*</b> <b>SIR=4,57*</b> <b>RR=7,51<sup>ac</sup></b>
Perez-Gomez et coll., 2005 Suède	Femmes en activité (n=1 101 669) 43 cas de mélanomes dans le secteur agricole	Âge, localisation anatomique	Agriculture (n=10) Horticulture (n=30) Forêt (n=3) Tronc (n=8) Membres inférieurs (n=12)	SIR=0,85 <b>SIR=1,60*</b> SIR=1,76 <b>SIR=2,03*</b> <b>SIR=1,79*</b>
Hansen et coll., 2007 Danemark	Hommes jardiniers (n=3 156) 521 cancers incidents dont 69 cancers cutanés	Âge	Tous Nés avant 1914 (n=28 cas) Nés 1915-1934 (n=36 cas) Nés après 1935 (n=5 cas)	<b>SIR=0,65*</b> SIR=0,93 <b>SIR=0,61*</b> <b>SIR=0,28*</b>
Pukkala et coll., 2009 Pays scandinaves	15 millions d'individus et 2,8 millions de cancers incidents dont 3 087 mélanomes cutanés chez les agriculteurs (900 chez les femmes)	Âge pays	Exposition professionnelle Hommes Femmes	<b>SIR=0,81*</b> <b>SIR=0,89*</b>
Macfarlane et coll., 2009 Australie	Hommes utilisateurs d'insecticides (n=1 813) ; suivi : 1983-2002 22 cas de mélanomes	Âge	Exposition professionnelle	<b>SIR=1,56*</b>
Macfarlane et coll., 2010 Australie	13 134 exposés aux pesticides recrutés pour une surveillance volontaire des effets de santé (12 050 hommes et 1 084 femmes) ; suivi : 1983-2002 122 cas de mélanomes	Âge	Exposition professionnelle	SIR=0,97
Frost et coll., 2011 Grande-Bretagne	Personnes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=62 960, 94 % d'hommes) 1 514 cancers chez les hommes dont 62 mélanomes cutanés (5 cas chez les femmes)	Âge	Hommes Femmes	SIR=0,94 SIR=1,06

\* p < 0,05 ; <sup>a</sup> Étude incluse dans la revue de Fortes et De Vries (2008) ; <sup>b</sup> + ajustement sur situation matrimoniale, période, type d'habitat, nationalité ; <sup>c</sup> ajusté sur âge, emploi, réaction au soleil et couleur des yeux

**Tableau 10.XI : Lien entre l'utilisation de pesticides spécifiques et le risque de mélanome cutané au sein de l'AHS. Pesticides pour lesquels les index d'exposition étaient disponibles pour tous les agriculteurs à l'inclusion (n=57 311 agriculteurs)**

Pesticides Référence	Fréquence d'utilisation <sup>a</sup> Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] <sup>b</sup>	Remarques
<b>HERBICIDES</b>				
Alachlore Lee et coll., 2004a	53 % 38 cas (58)	Référence : Non exposés	RR=1,59 [0,83-3,05] <sup>f</sup>	Exposition binaire <sup>s</sup>
Atrazine Rusiecki et coll., 2004	68 % 40 cas	NJUCV <sup>e</sup> Référence : Peu exposés ICV <sup>d</sup>	RR=1,05 [0,39-2,84] <sup>g</sup>	Exposition en quartiles <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,84)
Atrazine Beane Freeman et coll., 2011	38 cas (52) 68 % 94 cas	Référence : Peu exposés NJUCV <sup>e</sup> Référence : Peu exposés ICV <sup>d</sup>	RR=0,41 [0,14-1,20] <sup>g</sup> RR=1,15 [0,71-1,87] <sup>h</sup>	Pas d'effet dose (p=0,36) Exposition en quartiles <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,36)
Dicamba Samanic et coll., 2006	97 cas (132) 52,5 % 40 cas 30 cas	Référence : Peu exposés NJUCV <sup>e</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>d</sup>	RR=0,85 [0,51-1,42] <sup>h</sup> RR=0,83 [0,33-2,13] <sup>i</sup> RR=0,93 [0,32-2,71] <sup>j</sup>	Pas d'effet dose (p=0,33) Pas d'effet dose (p=0,51) Pas d'effet dose (p=0,48)
EPTC Van Bommel et coll., 2008	40 cas 30 cas (72/hommes) 20 % 22 cas 16 cas	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>d</sup>	RR=0,77 [0,28-2,07] <sup>i</sup> RR=1,00 [0,32-2,90] <sup>j</sup> RR=0,79 [0,31-2,02] <sup>j</sup> Pas fourni	Pas d'effet dose (p=0,60) Pas d'effet dose (p=0,54) Exposition en terciles et le dernier divisé en 2 selon médiane <sup>s</sup> Exposition en terciles <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,92) Pas d'effet dose (p=0,92)
	22 cas 17 cas (92/hommes)	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,35 [0,71-2,55] <sup>j</sup> Pas fourni	Pas d'effet dose (p=0,35) Pas d'effet dose (p=0,35)

Pesticides Référence	Fréquence d'utilisation <sup>a</sup> Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] <sup>b</sup>	Remarques
Glyphosate De Roos et coll., 2005	75,5 % 34 cas	NUJCV <sup>c</sup> Référence : Peu exposés ICV <sup>d</sup>	RR=1,6 [0,8-3,0] <sup>k</sup> RR=0,9 [0,5-1,8]	Exposition en tertiaires <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,77)
	33 cas (75) 42 % 44 cas (108)	ICV <sup>d</sup> Référence : Non exposés	RR=0,7 [0,3-1,2] <sup>l</sup> RR=1,08 [0,49-2,37] <sup>m</sup>	Pas d'effet dose (p=0,44) Pas d'effet dose (p=0,58) Exposition en tertiaires et le dernier divisé en 2 selon médiane <sup>s</sup>
<b>INSECTICIDES</b>				
Chlorpyrifos Lee et coll., 2004b	20 % 17 cas 9 cas (78)	Référence : Non exposés	RR=1,11 [0,65-1,88] <sup>n</sup>	Exposition binaire <sup>s</sup>
	24 % 15 cas 15 cas (99)	ICV <sup>d</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,17 [0,48-2,83] <sup>o</sup> RR=0,88 [0,28-2,75] <sup>p</sup>	Exposition en tertiaires <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,86) Pas d'effet dose (p=0,86)
Pyréthrinoides Rustecki et coll., 2009	37 % 43 cas 29 cas (120)	NUJCV <sup>c</sup> Référence : Non exposés ICV <sup>d</sup>	RR=0,79 [0,35-1,83] <sup>p</sup> <b>RR=0,25 [0,06-1,00]<sup>q</sup></b>	Exposition en tertiaires <sup>s</sup> <b>Effet dose (p=0,02)</b> <b>Effet dose (p=0,05)</b>
	37 % 43 cas 29 cas (120)	ICV <sup>d</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=0,88 [0,46-1,68] <sup>n</sup> RR=0,86 [0,39-1,87] <sup>n</sup>	Exposition en tertiaires <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,71) Pas d'effet dose (p=0,50)
<b>FUMIGANTS</b>				
Méthyl-bromide Barry et coll., 2012	14,6 % 27 cas (188)	ICV <sup>d</sup> Référence : Non exposés	<b>RR=0,36 [0,14-0,94]<sup>r</sup></b>	Exposition en tertiaires <sup>s</sup> Pas d'effet dose (p=0,06)

<sup>a</sup> Fréquence d'utilisation du pesticide considéré lors de l'inclusion dans la cohorte ; <sup>b</sup> Valeur de risque pour la classe d'exposition la plus élevée ; <sup>c</sup> NUJCV : Nombre de jours d'utilisation cumulés sur la vie ; <sup>d</sup> ICV : Index cumulé d'exposition sur la vie d'après Dosemeçi et coll., 2002 ; <sup>e</sup> À partir de la version 2 de l'algorithme de Dosemeçi (pondération modifiée du port de gants et d'un type de matériel de pulvérisation...) ; <sup>f</sup> Ajustement sur âge, genre, tabagisme, consommation d'alcool, niveau de formation, antécédent familial de cancer, année d'inclusion, Etat de résidence et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'atrazine, métochlorure, trifluraline et 2,4-D) ; <sup>g</sup> Ajustement sur âge, genre, résidence dans

une ferme, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence et utilisation des 10 pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'atrazine (r entre 0,58 et 0,78 ; dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuron-éthyl, métribuzine, butylate, phorate et heptachlor) ; <sup>n</sup> Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, État de résidence, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel), niveau de formation et utilisation des pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'atrazine (dicamba, cyanazine, mélobachlore, trifluraline et 2,4-D) ; Ajustement sur âge, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence, niveau de formation et nombre total de journées d'utilisation de pesticides ; Ajustement sur âge, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence, ethnie, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel) et nombre total de journées d'utilisation de pesticides ; <sup>k</sup> Effet de l'utilisation de glyphosate sans notion quantitative et ajusté sur âge et habitudes de vie ; Ajustement sur âge, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer et État de résidence ; <sup>m</sup> Ajustement sur âge, ethnie, antécédent familial de cancer et année d'inclusion ; <sup>n</sup> Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de chlorpyrifos (> 0,4 ; alachlore, fonofos, carbofuran et trifluraline) ; <sup>o</sup> Ajustement sur âge, tabagisme, État de résidence et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de fonofos (r entre 0,43 et 0,50 ; trichlorofon, carbofuran, imazéthapyr et EPTC) ; <sup>p</sup> Ajustement sur âge, genre, ethnie, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence et année d'inclusion ; <sup>q</sup> Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion sur et utilisation de 2,4-D, atrazine, fonofos, carbofuran et phorate ; Ajustement sur âge, genre, ethnie, consommation d'alcool, tabagisme, État de résidence, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel), niveau de formation, antécédent familial de cancer, année d'inclusion et utilisation des pesticides les plus corrélés à l'utilisation de méthyl-bromide (métaoxy), éthylène-dibromide, carbaryl, aldicarbe et manèbe/mancozèbe) ; <sup>s</sup> Exposition en x catégories chez les exposés

**Tableau 10.XII : Lien entre l'utilisation de pesticides spécifiques et le risque de mélanome cutané au sein de l'AHS. Pesticides pour lesquels les index d'exposition étaient disponibles uniquement pour les agriculteurs ayant également complété l'auto-questionnaire complémentaire d'inclusion (environ 40 % des applicateurs inclus)**

Pesticide Référence	Fréquence d'utilisation <sup>1</sup> Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] <sup>2</sup>	Remarques
<b>HERBICIDES</b>				
Butylate Lynch et coll., 2009	27 % 17 cas 8 cas	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>4</sup>	RR=1,75 [0,81-3,78] <sup>5</sup> RR=1,51 [0,58-3,92] <sup>5</sup>	Exposition en 2 catégories <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,16)
	17 cas 6 cas (51)	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,19 [0,50-2,85] <sup>5</sup> RR=0,80 [0,29-2,16] <sup>5</sup>	Pas d'effet dose (p=0,69)
Paraquat Park et coll., 2009	22 % 12 cas 7 cas	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>4</sup>	RR=1,60 [0,69-3,67] <sup>6</sup> RR=2,05 [0,63-6,62] <sup>6</sup>	Exposition en 2 catégories <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,49)
	12 cas 4 cas (111 dont 68 chez ceux avec THQr <sup>13</sup> )	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,03 [0,36-2,95] <sup>6</sup> RR=0,88 [0,26-3,02] <sup>6</sup>	Pas d'effet dose (p=0,88)
Pentiméthaline Hou et coll., 2006	37 % 19 cas 10 cas (50)	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,3 [0,4-3,8] <sup>7</sup> RR=0,9 [0,2-3,2] <sup>7</sup>	Exposition en terciles <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,80) Pas d'effet dose (p=0,77)
	<b>INSECTICIDES</b>			
Carbaryl Mahajan et coll., 2007	41 % 37 cas 22 cas	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>4</sup>	<b>RR=4,11 [1,33-12,75]<sup>8</sup></b> RR=1,61 [0,51-5,10] <sup>8</sup>	Exposition en quartiles <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,07) Pas d'effet dose (p=0,26)
	37 cas (56)	Référence : Non exposés	RR=1,54 [0,61-3,86] <sup>8</sup>	Pas d'effet dose (p=0,92)

Pesticide Référence	Fréquence d'utilisation <sup>1</sup> Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] <sup>2</sup>	Remarques
Diazinon Beane Freeman et coll., 2005	21,5 % 11 cas 4 cas	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>4</sup>	RR=0,71 [0,16-3,04] <sup>9</sup> RR=0,30 [0,06-1,62] <sup>9</sup>	Exposition en terciles <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,59) Pas d'effet dose (p=0,21)
Malathion Bonner et coll., 2007	11 cas 7 cas (42 hommes) 62 % 31 cas 16 cas	NJUCV <sup>3</sup> Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV <sup>4</sup>	RR=0,62 [0,14-2,67] <sup>9</sup> RR=0,37 [0,06-2,25] <sup>9</sup>	Pas d'effet dose (p=0,57) Pas d'effet dose (p=0,22) Exposition en terciles <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,09) Pas d'effet dose (p=0,08)
Toxaphène Purdue et coll., 2007	31 cas (45) 48 % 25 cas 23 cas 13 % 8 cas 8 cas	NJUCV <sup>3</sup> tous organochlorés Référence : Non exposés ICV <sup>4</sup> tous organochlorés Référence : Non exposés NJUCV <sup>3</sup> Toxaphène Référence : Non exposés ICV <sup>4</sup> Toxaphène	RR=0,61 [0,25-1,49] <sup>10</sup> RR=1,3 [0,5-3,1] <sup>11</sup> RR=1,0 [0,4-2,5] <sup>11</sup> <b>RR=2,9 [1,1-8,1]<sup>11</sup></b> RR=1,8 [0,7-5,1] <sup>11</sup>	Pas d'effet dose (p=0,13) Exposition en 2 catégories <sup>12</sup> Pas d'effet dose (p=0,37) Pas d'effet dose (p=0,88) <b>Effet dose (p=0,03)</b> Pas d'effet dose (p=0,24)

1 : Fréquence d'utilisation du pesticide considéré lors de l'inclusion dans la cohorte ; 2 : Valeur de risque pour la classe d'exposition la plus élevée ; 3 : NJUCV : Nombre de jours d'utilisation cumulés sur la vie ; 4 : Index cumulé d'exposition sur la vie d'après Dosemeci et coll., 2002 ; 5 : Ajustement sur âge, genre, tabagisme, niveau de formation et antécédent familial de cancer ; 6 : Ajustement sur âge, genre, ethnie, niveau de formation, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, état de résidence et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de paraquat (métribuzin, pendiméthaline, 2,4,5 TP, butylate et diéldrine) ; 7 : Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, état de résidence, année d'inclusion et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de pendiméthaline (ziram, r=0,97 ; diéldrin, r=0,92 ; butylate, r=0,70 ; chlorimuron-éthyl, r=0,71 et métribuzin, r=0,78) ; 8 : Ajustement sur âge, genre, tabagisme, état de résidence et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de carbaryl (diazinon, chlordane, malathion et diéldrine) ; 9 : Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, état de résidence et utilisation de carbaryl et parathion ; 10 : Ajustement sur âge, genre, niveau de formation, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, état de résidence et nombre de jours d'utilisation de pesticides ; 11 : Exposition en x catégories chez les exposés ; 12 : Exposition en x catégories (auto-questionnaire distribué à l'inclusion complété par environ 40 % des agriculteurs recrutés)



# 11

## Tumeurs cérébrales

Les tumeurs du système nerveux central regroupent des entités diverses qui se développent à partir de cellules spécialisées du système nerveux central. On distingue principalement les tumeurs neuroépithéliales (représentées en majorité par les gliomes), les tumeurs des méninges, les tumeurs des nerfs crâniens, et les lymphomes primitifs du système nerveux central.

Les tumeurs neuroépithéliales représentent près de la moitié des tumeurs du système nerveux central. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules entourant les neurones (les cellules gliales). Certaines tumeurs sont mixtes c'est-à-dire qu'elles sont composées d'un mélange de neurones et de cellules gliales. Dans cette catégorie, on trouve également des tumeurs plus rares qui proviennent d'autres types cellulaires.

La classification de l'OMS (Louis et coll., 2007) distingue au total 10 catégories principales de tumeurs neuroépithéliales, dont les plus fréquentes sont les gliomes (astrocytomes, oligodendrogliomes et gliomes mixtes). La forme la plus péjorative est le glioblastome, ou astrocytome de grade 4, qui représente près des deux tiers des gliomes et d'un tiers des tumeurs du système nerveux central. Parmi les autres tumeurs du système nerveux central, celles qui se développent à partir du mésoderme et plus spécifiquement aux dépens des méninges représentent un tiers de l'ensemble, les tumeurs des nerfs crâniens et périphériques environ 15 % et les lymphomes intracérébraux moins de 5 %.

### Incidence et évolution

La diversité histologique des tumeurs cérébrales rend particulièrement complexe la comparaison des incidences estimées par les registres dans différentes régions, différents pays et sur des périodes de temps variables.

L'incidence dans le monde des tumeurs cérébrales en 2008 est estimée globalement, à partir des registres généraux de cancer, à 3,5 pour 100 000 (taux annuel standardisé) ce qui correspond à 237 913 nouveaux cas par an dans le monde. Cette incidence, fondée principalement sur l'enregistrement des tumeurs neuroépithéliales, apparaît plus élevée chez l'homme (Ferlay et coll., 2010a et b). Les taux les plus bas sont enregistrés sur le continent africain (1,4/100 000) et

les taux les plus élevés dans les pays européens (5,4/100 000), et en Amérique du Nord (5,6/100 000), et en particulier en Europe du Nord (7,1/100 000) avec des taux supérieurs à 10/100 000 en Norvège, au Danemark et en Finlande.

En 2005, pour la France, les registres généraux de cancer fournissaient des taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale) des tumeurs du système nerveux central malignes de 5,7 pour 100 000 chez l'homme (2 255 cas) et de 4,2 pour 100 000 chez la femme (1 865 cas). Cette localisation se situait ainsi au 15<sup>e</sup> rang chez l'homme et la femme des incidences de cancer en 2005 (Bélot et coll., 2008).

Depuis 1999, un registre spécialisé recueille en Gironde l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (y compris les tumeurs bénignes), et fournit des données par type histologique. L'incidence globale de ces tumeurs sur la période 2000-2007, calculée à partir de 1 907 cas incidents, était de 17,6 pour 100 000 (Baldi et coll., 2011). L'incidence des tumeurs neuroépithéliales est de 7,9/100 000 et celle des tumeurs des méninges de 6,0/100 000. L'incidence des tumeurs neuroépithéliales est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (9,3/100 000 *versus* 6,7/100 000) alors que celle des méningiomes est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (8,9/100 000 *versus* 3,3/100 000).

Les données des registres généraux de cancer en France mettaient en évidence entre 1980 et 2005, une progression annuelle de l'incidence des tumeurs malignes de +0,7 % chez l'homme et de +1,1 % chez la femme (Remontet et coll., 2003).

Parallèlement, le registre spécialisé de Gironde met en évidence une tendance globale à l'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales (incluant les tumeurs malignes et bénignes) sur la période 2000-2007 de +2,3 % par an (Baldi et coll., 2011). Cette progression s'explique principalement par l'augmentation importante de l'incidence des méningiomes (+5,4 % par an) et par une augmentation plus récente (à partir de 2003) des tumeurs neuroépithéliales (notamment les gliomes) (+7,45 %).

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées concernant la progression de l'incidence au cours du temps : des modifications de l'enregistrement des tumeurs, des progrès dans les techniques diagnostiques et la prise en charge des patients, ou encore le rôle de facteurs étiologiques tels que les expositions environnementales.

## Étiologie

En dehors des radiations ionisantes et de certains syndromes génétiques particuliers (Li-Fraumeni, Turcot), les tumeurs cérébrales, quel qu'en soit le type histologique, ne disposent à ce jour d'aucun facteur étiologique reconnu

(Bondy et coll., 2008). Diverses hypothèses ont été néanmoins soulevées concernant d'une part des facteurs individuels (susceptibilité génétique, facteurs de risque hormonaux, rôle protecteur des allergies, rôle des traumatismes crâniens ou de l'épilepsie), et d'autre part des facteurs de l'environnement professionnel ou général. Ainsi des débats scientifiques portent sur le rôle des champs électromagnétiques (radiofréquences mais aussi champ d'extrêmement basse fréquence), des pesticides, des composés nitrosés, de certaines infections virales, des métaux lourds, des solvants, des colorants, de l'acrylonitrile, de l'aspartame...

## Exposition professionnelle aux pesticides et tumeurs cérébrales

Le rôle de l'utilisation professionnelle de pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales a été initialement suggéré à partir des années 1980 par les résultats de cohortes historiques principalement en Amérique du Nord et en Scandinavie qui montraient de manière convergente, des excès de risque de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs (Burmeister, 1981 ; Blair et coll., 1985 ; Delzell et Grufferman, 1985). Les études concernant le rôle des expositions professionnelles aux pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales ont été synthétisées en 1995 sous la forme d'une revue critique de la littérature par Bohnen et coll. (10 études cas-témoins et 21 études de cohortes historiques). Elle concluait que les données alors disponibles, provenant principalement des cohortes historiques de mortalité et des premières études cas-témoins, ne permettaient pas d'établir un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de tumeurs cérébrales (Bohnen et coll., 1995).

### Méta-analyses

Entre 1992 et 1998, trois méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1998). Les deux premières synthétisent la littérature épidémiologique concernant les risques de cancers (mortalité et incidence) chez des agriculteurs et la dernière est centrée sur les risques de tumeurs cérébrales en milieu agricole

La méta-analyse de Blair et coll. (1992) sur 16 études (1963-1990) rapporte un excès de risque modéré de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs (RR=1,05 ; IC 95 % [0,99-1,12]), ainsi que celle d'Acquavella et coll. (1998) (RR=1,06 ; IC 95 % [1,02-1,11] réalisée à partir de 27 études (1963-1994).

La méta-analyse réalisée en 1998 par Khuder et coll. sur la survenue de tumeurs cérébrales en milieu agricole porte sur 33 études, qui sont pour les deux tiers des études rétrospectives de mortalité ou d'incidence par cancer

en population agricole et pour le dernier tiers des études cas-témoins explorant généralement les facteurs de risque professionnels de ces tumeurs. Cette méta-analyse sur la période couverte (1981-1996), conclut à une élévation de risque de 30 % des tumeurs cérébrales en milieu agricole, statistiquement significative (RR=1,3 ; IC 95 % [1,09-1,56]), retrouvée dans les analyses par type d'études (cohortes et cas-témoins) mais pas dans celles restreintes aux femmes agricultrices (RR=1,04 ; IC 95 % [0,84-1,29]).

## Études de cohortes

Certaines cohortes historiques ont appréhendé de manière plus précise la notion d'exposition en s'intéressant à des utilisateurs professionnels de pesticides spécifiques ou en précisant les expositions agricoles (tableau 11.I). Un excès de mortalité par tumeur cérébrale a ainsi été mis en évidence parmi les applicateurs professionnels de pesticides dans la région de Rome (Figa-Talamanca et coll., 1993). Une cohorte d'agriculteurs canadiens n'a pas trouvé d'association entre la profession agricole et le risque de mortalité par gliome, mais elle a pu mettre en évidence une augmentation modérée en lien avec l'utilisation d'insecticides (Morrison et coll., 1992). Un doublement de la mortalité par tumeur cérébrale a été observé dans une cohorte historique de gérants de terrains de golf aux États-Unis, sur lesquels des quantités importantes de fongicides, herbicides et insecticides sont utilisées (Kross et coll., 1996). L'hypothèse d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales a également donné lieu à la reconstitution d'une cohorte en milieu industriel (production de l'herbicide 2,4-D, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique). Cependant, les effectifs restreints (n=878) n'ont pas permis d'observer de décès par tumeur du système nerveux central lors des premières analyses (Bond et coll., 1988), et seulement 3 décès étaient constatés 22 années plus tard sans qu'une augmentation significative du risque soit observée (SIR<sup>53</sup>=1,09 ; IC 95 % [0,22-3,19]) (Burns et coll., 2011). Enfin, le recensement national suédois a permis d'étudier de manière rétrospective les expositions aux pesticides (arsenic, herbicides) et la survenue d'astrocytomes ou de méningiomes parmi les hommes en activité professionnelle en 1971 exposés aux champs électromagnétiques (CEM) : une élévation du risque de méningiome a été observée parmi les hommes exposés conjointement aux CEM et aux pesticides/herbicides (Navas-Acien et coll., 2002).

### ***Agricultural Health Study***

L'*Agricultural Health Study* n'a pas permis à ce jour d'analyser spécifiquement le lien entre pesticides et tumeurs cérébrales compte tenu du trop faible nombre de cas survenus dans cette large cohorte. Seulement 51 cas ont été

observés depuis l'inclusion parmi les agriculteurs applicateurs de pesticides de cette cohorte (SIR=0,78 ; IC 95 % [0,58-1,03]), 26 parmi leurs conjoints (SIR=1,19 ; IC 95 % [0,39-2,78]), et 5 parmi les applicateurs professionnels (SIR=0,94 ; IC 95 % [0,61-1,37]) (Koutros et coll., 2010). Les auteurs n'ayant analysé le lien entre une localisation de cancer et une matière active qu'au-delà d'un certain nombre de cas exposés (variant selon les publications entre 10 et 30), seules trois matières actives suffisamment fréquentes ont été analysées en lien avec les tumeurs cérébrales. Pour deux d'entre elles (alachlore et atrazine), il n'était mis en évidence aucune association significative (Lee et coll., 2004a ; Freeman et coll., 2011). Concernant le chlorpyrifos, l'analyse des 28 cas survenus sur la période 1993-2001 mettait en évidence une élévation non significative du risque (RR=1,77 ; IC 95 % [0,70-4,50]) parmi les 54 383 applicateurs, sans relation dose-effet en prenant en compte le nombre de jours cumulés d'utilisation. Cependant, pour les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé (score cumulé prenant en compte les tâches réalisées), il était noté une élévation du risque de tumeur cérébrale (RR=4,0 ; IC 95 % [1,2-13,8]) (Lee et coll., 2004b).

En résumé, compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les études de cohorte existantes ont été limitées en termes de puissance et n'ont pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les tumeurs du système nerveux central. Toutefois, des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes historiques (applicateurs professionnels, gérants de terrains de golf...) et une élévation du risque d'incidence est rapporté dans l'AHS chez les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé de chlorpyrifos.

### Études cas-témoins

Compte-tenu du faible nombre de cas de tumeurs cérébrales survenant dans les cohortes, des études cas-témoins ont été mises en place pour rechercher des facteurs de risques professionnels. Elles utilisent généralement les intitulés de professions pour explorer un ensemble d'hypothèses, parmi lesquelles celle des pesticides. Certaines de ces études ont pu mettre en évidence un lien entre tumeurs cérébrales et le travail en secteur agricole et/ou sylvicole (Reif et coll., 1989 ; Brownson et coll., 1990 ; Demers et coll., 1991 ; Preston-Martin et coll., 1993 ; Rodvall et coll., 1996).

#### ***De la fin des années 1980 à 2000 : les premières études***

La première étude cas-témoins ayant comme objectif principal l'analyse du rôle des pesticides s'est déroulée dans la région de Milan à la fin des années 1980 (Musicco et coll., 1988) (tableau 11.1). L'hypothèse explorée était le rôle des

pesticides, pouvant donner des dérivés nitrosés, dans la survenue de gliomes. L'étude incluait 240 patients atteints de gliomes, dont les expositions professionnelles, relevées à partir de calendriers professionnels, ont été comparées d'une part à celles de 465 patients atteints d'autres tumeurs cérébrales (principalement des méningiomes) et d'autre part à 277 patients atteints de maladie neurologique non tumorale. Quel que soit le groupe témoin, un OR de 1,6 statistiquement significatif était mis en évidence, beaucoup plus élevé quand l'exposition était centrée sur l'utilisation déclarée d'insecticides et/ou de fongicides (risque de l'ordre de 4). Il n'était pas mis en évidence de relation dose-effet avec la durée d'utilisation de ces produits. Les auteurs ont suggéré que l'élévation de risque pourrait s'expliquer par la présence d'alkylurées dans le sulfate de cuivre, un fongicide largement utilisé en viticulture, notamment en Italie.

À la suite de ce premier travail, 4 études cas-témoins menées en France, Canada, Italie et États-Unis ont exploré également la relation entre pesticides et tumeurs cérébrales. Dans ces études, l'exposition aux pesticides était estimée par une reconstitution des expositions professionnelles ou bien indirectement par l'intitulé de l'emploi.

L'étude française a comparé les expositions professionnelles de 125 cas de gliomes diagnostiqués à l'hôpital de la Salpêtrière entre 1975 et 1984 à 238 témoins hospitalisés pour des malformations vasculaires non cancéreuses. Une analyse spécifique a été par ailleurs menée dans cette étude dans le secteur du bois où des organochlorés et des créosotes étaient utilisés : une élévation de risque était mise en évidence chez les travailleurs (OR=1,6) mais de manière non significative (Cordier et coll., 1988).

Le registre des cancers de l'Alberta a servi de base à une étude reconstituant l'historique des expositions professionnelles des patients, en particulier ceux atteints de tumeurs cérébrales. Les professions agricoles apparaissaient moins fréquentes chez les patients atteints de tumeurs cérébrales (Fincham et coll., 1992).

De façon similaire, une diminution du risque de tumeur chez les agriculteurs était mise en évidence dans l'étude de Forastière en 1993, qui portait sur les certificats de décès de la région de Viterbo en Italie centrale entre 1980 et 1986 (Forastière et coll., 1993).

L'étude de Smith-Rooker menée à partir d'une base de tumeurs cérébrales constituée en Arkansas montrait qu'un tiers des patients avait occupé un emploi en agriculture ou dans le secteur du bois avant le diagnostic de la tumeur (Smith-Rooker et coll., 1992). Bien que la fréquence d'exposition paraisse relativement élevée, l'absence de groupe de comparaison limite la portée de ce résultat et son interprétation.

Enfin, une étude cas-témoins récente menée à partir des certificats de décès sur la période 1996-2005 dans l'État de Rio de Janeiro mettait en évidence une élévation du risque de décès par tumeur cérébrale chez les hommes ayant

exercé une profession agricole (OR=1,8 ; IC 95 % [1,2-2,7]), ainsi que chez les personnes résidant dans les zones où les plus fortes utilisations de pesticides étaient enregistrées sur l'année 1985 (Miranda-Filho et coll., 2012).

### **À partir des années 2000 : une méthodologie plus solide**

À partir des années 2000 ont été publiées des études cas-témoins abordant la question du lien entre pesticides et tumeurs cérébrales sur un nombre de cas conséquent et avec une méthodologie plus solide, notamment concernant la mesure de l'exposition.

L'*Upper Midwest Study* a été la première d'entre elles. Cette étude reposait sur des cas de gliomes identifiés en milieu hospitalier chez des femmes de 18 à 80 ans dans l'Iowa, le Michigan, le Minnesota et le Wisconsin entre 1995 et 1997, et des témoins des mêmes États recrutés en population générale. Un calendrier professionnel complet a été recueilli, ainsi que des questions spécifiques sur certains pesticides et sur les conditions d'utilisation de ceux-ci. Une première publication a montré l'absence de lien entre gliome et utilisation de pesticides chez les femmes, à l'exception des herbicides de la famille des carbamates pour lesquels existait une tendance à une augmentation du risque non significative (OR=3,0 ; IC 95 % [0,9-9,5]) (Carreon et coll., 2005). Chez les hommes, une seconde publication faisait état d'une diminution significative du risque de gliome pour les insecticides, fumigants et organochlorés (Ruder et coll., 2004 ; voir Carreon et coll., 2005 dans le tableau 11.I) et de résultats non significatifs pour les autres pesticides étudiés. Il faut noter qu'une large proportion d'enquêtes avait été réalisée dans cette étude auprès de proches (chez 43 % des cas et 2 % des témoins), auprès desquels l'information est *a priori* considérée comme plus imprécise. Une analyse menée sur l'ensemble des sujets, hommes et femmes, concluait également à une absence de relation entre l'exposition aux pesticides en général, ou à des pesticides spécifiques mentionnés par les individus (Ruder et coll., 2006 ; voir Carreon et coll., 2005 dans le tableau 11.I). Dans un second temps, les analyses se sont fondées sur d'autres indicateurs d'exposition, en particulier sur le calendrier des cultures, sur la résidence dans la ferme pendant l'enfance, et sur les diverses tâches réalisées sur les cultures et sur les pratiques (Ruder et coll., 2009). Même si globalement le risque de gliome n'apparaissait pas augmenté, voire était diminué pour les utilisateurs de pesticides, une élévation de risque de gliome était mise en évidence pour les personnes déclarant ne pas se laver après les traitements (OR=3,1), ou ne pas changer de vêtements (OR=2,8), ainsi que pour quelques cultures spécifiques. Ainsi, les femmes ayant été exposées aux pesticides dans la culture du mil avaient un risque accru de gliomes (OR=4,2), de même que les hommes exposés à la culture de l'avoine (OR=2,2) après exclusion des enquêtes réalisées auprès de proches. Les données de cette étude ont été ré-analysées en estimant de manière quantitative les expositions des applicateurs de pesticides, à visée agricole ou autre, et dans des contextes

non-professionnels (domestique ou jardinage) (Yiin et coll., 2012). Pour cela, des indicateurs cumulés au cours de la vie ont été calculés en intégrant le nombre d'années de traitement, le nombre de jours par an, et une intensité d'exposition estimée par un hygiéniste industriel sur la base des données de la littérature (études d'exposition en champs). Il n'a pas été mis en évidence d'association positive avec ces différents indicateurs, quel que soit le contexte d'utilisation des pesticides.

Dans le centre des États-Unis, une étude menée dans le Nebraska a porté sur 251 cas de gliomes recrutés entre 1988 et 1993 et 498 témoins en population générale (Lee et coll., 2005). Un quadruplement du risque était mis en évidence pour les hommes ayant résidé ou travaillé dans une ferme plus de 55 ans. De plus, des élévations de risque étaient observées pour les hommes ayant été exposés professionnellement aux insecticides, aux herbicides ou aux pesticides donnant des dérivés nitrosés. Mais ces liens, observés sur l'ensemble des cas étudiés, n'étaient pas retrouvés dans les analyses restreintes aux enquêtes réalisées directement auprès des sujets. Ainsi, les élévations de risque concernent essentiellement les enquêtes réalisées auprès de proches, qui correspondent dans cette étude à 75 % des cas enquêtés.

L'étude cas-témoins Cerephy menée en Gironde à partir de 221 cas de tumeurs repérés par le registre des tumeurs du système nerveux central entre 1999 et 2001 et de 442 témoins recrutés en population générale, a mis en évidence une élévation du risque de tumeur cérébrale significative parmi les sujets les plus exposés professionnellement, et plus marquée pour les gliomes, mais n'a pas montré d'excès de risque pour les méningiomes (Provost et coll., 2007). Un triplement de risque était observé pour les gliomes parmi le quart de sujets les plus exposés au cours de leur vie professionnelle. Une élévation de risque significative pour les expositions environnementales (traitement des plantes d'intérieur) était également observée pour la première fois, et doit être confirmée. Le travail est poursuivi dans le cadre de l'étude cas-témoins Cerenat, élargie à 4 départements (Calvados, Manche, Gironde, Hérault) en incluant davantage de sujets dans des contextes agricoles plus variés. Les données, recueillies en face à face auprès de 596 patients et de 1 192 témoins, sont en cours d'analyse selon une procédure d'expertise des expositions.

Enfin, une étude aux États-Unis a également porté sur plusieurs types de tumeurs (462 tumeurs neuroépithéliales et 195 méningiomes), chez des patients et des témoins hospitaliers non cancéreux recrutés dans des hôpitaux de Boston, Phoenix et Pittsburgh entre 1994 et 1998 (Samanic et coll., 2008). Cette étude ne mettait pas en évidence de lien entre gliomes et exposition professionnelle aux insecticides ou aux herbicides dans les nombreux secteurs explorés (agriculture, jardiniers, industrie...) mais concluait à un doublement de risque (significatif) de méningiome chez les femmes exposées aux herbicides, avec une tendance positive en fonction du niveau et de la durée de d'exposition.

En résumé, avec une mesure plus précise de l'exposition que dans les études avant 2000, les études cas-témoins récentes présentent néanmoins des résultats divergents. En France, une élévation du risque de tumeur cérébrale (gliomes) significative a été rapportée en Gironde dans l'étude Cerephy parmi les sujets les plus exposés professionnellement. Aux États-Unis, une augmentation significative de risque de méningiome est rapportée chez les femmes exposées aux herbicides.

### Autres types d'études

Une étude écologique a été menée concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France, en se basant sur les données du recensement agricole. Le lien entre le nombre de décès par tumeur cérébrale par département et un index d'exposition, prenant en compte la surface agricole utilisée et le nombre de personnes-années pour l'activité agricole considérée, a été étudié (Viel et coll., 1998) (tableau 11.I).

En résumé, une élévation du risque de décès par tumeur cérébrale de 11 % statistiquement significative a été observée pour les expositions viticoles en France.

### Exposition environnementale

Par ailleurs, quelques études ont exploré l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la survenue de tumeur cérébrale (tableau 11.I).

Il s'agissait principalement d'études écologiques basées sur le lieu de résidence des sujets. L'exposition environnementale était alors définie comme le fait d'habiter dans une ferme ou à proximité (Ahlbom et coll., 1986 ; Aschengrau et coll., 1996), dans une zone à forte activité agricole (Godon et coll., 1989 ; Chrisman et coll., 2009), ou à proximité d'une usine de production de pesticides (Wilkinson et coll., 1997). Certaines de ces études ont observé des associations positives. Une augmentation de 70 à 80 % du risque de tumeur cérébrale a été mise en évidence en Suède pour les personnes ayant résidé dans une ferme durant cinq ans ou plus (Ahlborn et coll., 1986). Dans le Massachussets, le fait de résider à moins de 780 mètres de champs de *cranberries* (distance déterminée à partir de photos aériennes) a été mis en relation avec un doublement statistiquement significatif du risque de tumeur cérébrale, et un risque multiplié par 6,7 pour les astrocytomes (Aschengrau et coll., 1996). En Californie, où les données d'utilisation de pesticides sont disponibles à une échelle géographique fine et pour des matières actives spécifiques, une relation positive a été mise en évidence entre l'incidence des tumeurs cérébrales sur la

période 1988-1992 et l'utilisation d'atrazine dans la zone de résidence (Mills et coll., 1998). Une étude récente au Brésil décrit également une surmortalité par tumeur cérébrale dans les zones moyennement ou fortement exposées aux pesticides agricoles par rapport aux zones faiblement exposées, sur la base des relevés de vente de pesticides fournis par le ministère de l'Agriculture (Chrisman et coll., 2009). En revanche, une étude au Québec ne montrait pas de différence de mortalité par tumeur cérébrale dans les zones les plus utilisatrices de pesticides, sur la base des quantités vendues dans chaque zone géographique (bassins versants) (Godon et coll., 1989). De la même manière, l'étude de Wilkinson et coll. (1997) au voisinage d'une usine de production de pesticides et d'engrais en Angleterre ne mettait pas en évidence d'excès de risque de tumeur cérébrale pour les personnes vivant dans un rayon de 1 à 7,5 km autour de cette usine.

En résumé, quelques études écologiques ont rapporté une augmentation du risque de tumeur cérébrale en rapport avec la résidence (dans une ferme ou à proximité) mais l'ensemble des données ne sont pas convergentes. En Californie, où les données d'utilisation de pesticides sont disponibles à une échelle géographique fine, une relation positive a été mise en évidence entre l'incidence des tumeurs cérébrales sur la période 1988-1992 et l'utilisation d'atrazine dans la zone de résidence.

**En conclusion**, le nombre d'études portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides reste relativement limité, moins d'une vingtaine, si on ne prend pas en compte les cohortes historiques et les études cas-témoins professionnelles générales, qui n'explorent que très imparfaitement l'exposition aux pesticides ou portent sur un nombre de cas très faible. Les études menées jusqu'à la fin des années 1990 reposaient le plus souvent sur des mesures de l'exposition aux pesticides très sommaires (simples intitulés d'emplois), et n'avaient généralement pas pu conclure à l'existence d'un lien entre pesticides et tumeurs cérébrales, à l'exception d'une étude cas-témoins menée en Italie du Nord.

Entre 1992 et 1998, trois méta-analyses ont été publiées. Deux synthétisent la littérature épidémiologique concernant les risques pour tous les cancers (mortalité et incidence) chez les agriculteurs et rapportent un excès de risque modéré de tumeurs cérébrales, significatif ou à la limite du seuil de significativité. La troisième couvrant la période 1981-1996, porte spécifiquement sur le risque de tumeurs cérébrales en milieu agricole et conclut à une élévation de risque de 30 % de ces tumeurs, statistiquement significative, retrouvée dans les analyses par type d'études (cohortes et cas-témoins) mais pas dans celles restreintes aux femmes agricultrices. Compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les études de cohorte existantes, dont l'AHS, sont limitées en termes de puissance et n'ont pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les tumeurs du système nerveux central. Toutefois,

des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes historiques (applicateurs professionnels, gérants de terrains de golf...).

À partir des années 2000, des études cas-témoins menées sur plusieurs centaines de cas et disposant de questionnaires spécifiques sur les pesticides ont apporté des arguments plus convaincants. Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence des élévations significatives du risque, dans des contextes agricoles très variés. Parmi elles, une étude cas-témoins menée en France en Gironde rapporte un triplement significatif du risque de gliomes parmi les personnes ayant été les plus exposées aux pesticides en viticulture au cours de leur vie professionnelle. Cependant, ces études ne convergent ni sur le niveau de risque, ni sur le type de tumeurs présentant des risques élevés, ni sur la nature ou les paramètres d'exposition associés à l'élévation de risque. Ces données nécessitent donc aujourd'hui d'être confortées par de nouvelles études, analysant les risques en fonction des types histologiques.

Concernant les risques pour la population générale, ils n'ont été approchés qu'à l'aide d'études écologiques, n'intégrant pas de facteurs individuels, et ne concernent que les expositions de riverains de zones traitées. À noter qu'une étude écologique concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France fondée sur les données du recensement agricole, a mis en évidence une élévation du risque de 11 % statistiquement significative pour les expositions viticoles. Il n'existe pas de données concernant les autres modes d'exposition aux pesticides de la population générale (alimentation, utilisation de pesticides domestiques ou pour le jardinage, usages médicaux et vétérinaires) vis-à-vis du risque de tumeur cérébrale de l'adulte.

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPANNARE B. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 334-337

ASCHEGRAU A, OZONOFF D, COOGAN P, VEZINA R, HEEREN T, et coll. Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1289-1296

BALDI I, GRUBER A, ALIOUM A, BERTEAUD E, LEBAILLY P et coll. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde. Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol* 2011, **13** : 1370-1378

BELOT A, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, JOUGLA E, BENHAMOU E, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56** : 159-175. Epub 2008 Jun 10

- BLAIR A, MALKER H, CANTOR KP, BURMEISTER L, WIKLUND K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health* 1985, **11** : 397-407
- BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BOHNEN NI, KURLAND LT. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J Neurol Sci* 1995, **132** : 110-121
- BOND GG, WETTERSTROEM NH, ROUSH GJ, MCLAREN EA, LIPPS TE, COOK RR. Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 98-105
- BONDY ML, SCHEURER ME, MALMER B, BARNHOLTZ-SLOAN JS, DAVIS FG, et coll. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008, **113** : 1953-1968
- BROWNSON RC, REIF JS, CHANG JC, DAVIS JR. An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 1990, **80** : 169-172
- BURMEISTER LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst* 1981, **66** : 461-464
- BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590
- CARREON T, BUTLER MA, RUDER AM, WATERS MA, DAVIS-KING KE, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 546-551
- CHRISMAN JDE R, KOIFMAN S, DE NOVAES SARCINELLI P, MOREIRA JC, KOIFMAN RJ, MEYER A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2009, **212** : 310-321
- CORDIER S, POISSON M, GERIN M, VARIN J, CONSO F, HEMON D. Gliomas and exposure to wood preservatives. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 705-709
- DELZELL E, GRUFFERMAN S. Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 391-402
- DEMERS PA, VAUGHAN TL, SCHOMMER RR. Occupation, socioeconomic status, and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 1991, **33** : 1001-1006
- FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010a, **127** : 2893-2917
- FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010b. Accessible à : <http://globocan.iarc.fr>, accès le 14/12/2011
- FIGÀ-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P, BASCHERINI S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 579-583

FINCHAM SM, HANSON J, BERKEL J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992, **69** : 1276-1285

FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M, SETTIMI L, TERENCEZONI B, et coll. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1993, **19** : 382-389

FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1253-1259

GODON D, THOUÉZ JP, LAJOIE P, NADEAU D. Incidence of cancers of the brain, the lymphatic tissues, and of leukemia and the use of pesticides among Quebec's rural farm population, 1982-1983. *Geogr Med* 1989, **19** : 213-232

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 252-260

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105

KROSS B, BURMEISTER L, OGILVIE L, FUORTES L, FU C. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 501-506

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004a, **159** : 373-380

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b, **96** : 1781-1789

LEE WJ, COLT JS, HEINEMAN EF, MCCOMB R, WEISENBURGER DD, et coll. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 786-792

LOUIS D, OHGAKI H, WIESTLER O, CAVENEE W, BURGER P, et coll. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007, **114** : 97-109 Erratum in: *Acta Neuropathol* 2007, **114** : 547

MILLS PK. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 410-413

MIRANDA-FILHO AL, MONTEIRO GT, MEYER A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. *Int J Hyg Environ Health* 2012, **215** : 496-501. Epub 2011 Nov 26

MORRISON HI, SEMENCIW RM, MORISON D, MAGWOOD S, MAO Y. Brain cancer and farming in western Canada. *Neuroepidemiology* 1992, **11** : 267-276

MUSICCO M, SANT M, MOLINARI S, FILIPPINI G, GATTA G, BERRINO F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 778-785

NAVAS-ACIEN A, POLLAN M, GUSTAVSSON P, FLODERUS B, PLATON, et coll. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 1678-1683

PRESTON-MARTIN S, LEWIS S, WINKELMANN R, BORMAN B, AULD J, et coll. Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New Zealand, 1948-88. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 529-538

PROVOST D, CANTAGREL A, LEBAILLY P, JAFFRE A, LOYANT V, et coll. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med* 2007, **64** : 509-514

REIF JS, PEARCE N, FRASER J. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand Cancer Registry-based study. *J Occup Med* 1989, **31** : 863-867

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

RODVALL Y, AHLBOM A, SPANNARE B, NISE G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 526-532

RUDER AM, WATERS MA, BUTLER MA, CARREON T, CALVERT GM, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the upper midwest health study. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 650-657

RUDER AM, WATERS MA, CARREON T, BUTLER MA, DAVIS-KING KE, et coll. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of primary intracranial gliomas in farm and rural residents. *J Agric Saf Health* 2006, **12** : 255-274

RUDER AM, CARREON T, BUTLER MA, CALVERT GM, DAVIS-KING KE, et coll. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol* 2009, **169** : 1479-1491

SAMANIC CM, DE ROOS AJ, STEWART PA, RAJARAMAN P, WATERS MA, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 2008, **167** : 976-985

SMITH-ROOKER JL, GARRETT A, HODGES LC, SHUE V. Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure. *J Neurosci Nurs* 1992, **24** : 260-264

VIEL JF, CHALLIER B, PITARD A, POBEL D. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 65-70

WILKINSON P, THAKRAR B, SHADDICK G, STEVENSON S, PATTENDEN S, et coll. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 101-107

YIIN JH, RUDER AM, STEWART PA, WATERS MA, CARREÓN T, et coll. Brain Cancer Collaborative Study Group. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health* 2012, **11** : 39

**Tableau 11.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition (professionnelle et environnementale) aux pesticides et tumeurs cérébrales**

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
<b>ÉTUDES DE COHORTE PROSPECTIVE : AGRICULTURAL HEALTH STUDY (EXPOSITION PROFESSIONNELLE)</b>						
Lee et coll., 2004a États-Unis	Applicateurs de pesticides (N=49 980) Iowa et Caroline du Nord	Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales (N=13)	53 % d'applicateurs exposés à l'alachlore	Exposition professionnelle à l'alachlore	Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, antécédent de cancer, état de résidence, autres matières actives	Exposition professionnelle à l'alachlore : RR=0,99 [0,34-2,90]
Lee et coll., 2004b États-Unis	Applicateurs de pesticides (N=54 383) Iowa et Caroline du Nord	Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales (N=28)	40 % d'applicateurs exposés au chlorpyrifos	Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont le chlorpyrifos (auto-déclaration) Nombre de jours cumulés au cours de la vie professionnelle Index cumulé prenant en compte les intensités et la durée d'exposition au cours des différentes tâches	Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, antécédent de cancer, état de résidence, autres matières actives	Exposition professionnelle au chlorpyrifos : RR=1,77 [0,70-4,50] Parmi ceux qui ont complété l'auto-questionnaire : - pas de relation dose-effet avec la durée (p=0,08), mais dernier quartile : RR=2,58 [0,73-9,17] - relation dose-effet avec l'index cumulé (p=0,04) : RR=4,03 [1,18-13,79]
Koutros et coll., 2010 États-Unis	Applicateurs de pesticides (N=52 394) Iowa et Caroline du Nord	Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales à partir des registres de cancer (N=51)		Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont l'atrazine (auto-déclaration)	Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, état de résidence, autres matières actives	Agriculteurs : SIR=0,78 [0,58-1,03] Conjoints : SIR=1,19 [0,39-2,78] Applicateurs professionnels : SIR=0,94 [0,61-1,37]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Freeman et coll., 2011 États-Unis	Applicateurs de pesticides (N=57 310) Iowa et Caroline du Nord	Incidence de cancers, dont tumeurs cérébrales à partir des registres de cancer (N=36)	63 % d'applicateurs exposés à l'atrazine	Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont l'atrazine (auto-déclaration) Nombre de jours cumulés au cours de la vie professionnelle Index cumulé prenant en compte les intensités et la durée d'exposition au cours des différentes tâches	Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, état de résidence, autres matières actives	Exposition professionnelle à l'atrazine Durée cumulée (4 <sup>e</sup> quartile) : RR=0,97 [0,35-2,70] Index cumulé (4 <sup>e</sup> quartile) : RR=0,62 [0,21-1,78]
<b>ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE MORTALITÉ (EXPOSITION PROFESSIONNELLE)</b>						
Bond et coll., 1988 États-Unis	878 ouvriers d'une usine de production de 2,4-D dans le Michigan entre 1945 et 1982 (0 à 37 ans de suivi)	Relecture des certificats de décès 111 décès mais aucun par tumeur cérébrale	Tous exposés Durée moyenne d'exposition : 3 ans	Exposition professionnelle au 2,4-D Matrice emploi-exposition (3 niveaux) Dose cumulée en intégrant la durée et le niveau moyen d'exposition pour chacun des 3 niveaux Secteur de production	Âge, niveau salaire, délai depuis entrée, expositions autres (2,4,5-T)	Aucun décès par tumeur cérébrale Le nombre restreint de sujets inclus dans l'étude n'aurait pas permis de mettre en évidence un risque inférieur à 5.
Morrison et coll., 1992 Canada	Hommes agriculteurs canadiens de Alberta, Saskatchewan, Manitoba, suivis entre 1971 et 1987 (N=155 547)	Décès par tumeur cérébrale (croisement avec registre de cancer et récupération du type histologique) (N=226)	Exposition des cas Herbicides : 47 % Insecticides : 6 %	Exposition professionnelle Données du recensement agricole canadien Vérification de la profession notée sur le certificat de décès	Âge, année de décès	Pas d'élévation du risque de tumeur cérébrale dans cette cohorte agricole : SIR=0,98 [0,80-1,05] Élévation NS du risque avec la surface traitée par des insecticides, sans relation dose-effet Pas de lien avec les herbicides

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Figa-Talamanca et coll., 1993 Italie	Applicateurs (hommes) de la région de Rome ayant obtenu une licence entre 1973 et 1979 (N=2 310) (suivi 10 à 15 ans)	Certificats de décès (CIM 9) N=207 dont 7 décès par tumeur cérébrale (2 attendus dans la population de référence)	Dans un sous-échantillon des applicateurs (n=527) : 93 % d'utilisateurs de pesticides	Exposition professionnelle Avoir une licence d'utilisation Durée d'exposition	Âge	<b>SMR=260, p&lt;0,05</b> population référence régionale SMR plus élevés pour les durées d'exposition plus courtes
Kross et coll., 1996 États-Unis	Gérants de terrains de golf Décès entre 1970 et 1992 (N=686) Comparaison avec la population américaine	Décès par tumeur cérébrale (N=8)	Exposition non quantifiée	Exposition professionnelle Être membre de l'association américaine des gérants de golf (GCSSA)	Âge	<b>PMR=234 [121-454]</b>
<b>ÉTUDES DE COHORTE RETROSPECTIVE (EXPOSITION PROFESSIONNELLE)</b>						
Navas-Acien et coll., 2002 Suède	Hommes suédois de 25 à 64 ans en 1971, en activité en 1960 et 1970, avec un emploi classé exposé aux CEM d'après une matrice suivi sur la période 1971-1989	Cas de cancer du registre suédois (CIM : code 193.0) : astrocytomes (N=2 859) et méningiomes (N=993)	Exposition aux herbicides/pesticides : ~ 12 % des cas	Exposition professionnelle Données des recensements suédois de 1960 et 1970 sur les emplois, secteurs d'activité, résidence Matrice : absence d'exposition, exposition possible ou probable à l'arsenic, pesticides ou herbicides + CEM et autres substances chimiques	Exposition aux CEM	Exposition aux pesticides/herbicides + exposition aux CEM 0,13-0,20 µT : Astrocytomes <b>RR=1,57 [1,11-2,22]</b> + exposition aux CEM >0,20 µT : Astrocytomes RR=2,08 [0,86-5,02] Pas de relation avec les méningiomes

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS (EXPOSITION PROFESSIONNELLE)</b>						
Cordier et coll., 1988 France	Cas : 125 hommes de moins de 65 ans diagnostiqués en neurologie à La Pitié Salpêtrière Témoins : 238 hommes hospitalisés pour malformation vasculaire non cancéreuse Questionnaire postal Investigation complémentaire dans le secteur du bois	Gliomes diagnostiqués entre 1975 et 1984	9 cas ayant travaillé dans le secteur du bois (7,2 %)	Exposition professionnelle Activité, métier, années début et fin Étude complémentaire chez travailleurs du bois : solvants, crésotes, organochlorés (pentachlorophénols, lindane), coefficient de confiance et probabilité d'exposition	Âge, zone de résidence (Paris, île-de-France, autre)	Enseignants : <b>OR=4,1 [1,4-12,3]</b> Travailleurs du bois : <b>OR=1,6</b> NS Hypothèses du rôle des OC et des solvants mais il existe d'autres cancérogènes : poussière de bois et formaldéhyde
Musico et coll., 1988 Italie	Cas de gliomes dans 2 hôpitaux de Milan 1983-1984 Témoins : 1) autres tumeurs cérébrales (T) (N=465), 2) maladies neurologiques non cancéreuses (N=277) Type entretien non précisé	Gliomes définis selon classification de Rubinstein (N=240)	Exposition des cas : agriculture 25 %, pesticides 17 %, insecticides/ fongicides 15 %, herbicides 4 %	Exposition professionnelle Calendrier professionnel et tâches Questionnaire spécifique sur insecticides (I) / fongicides (F) et engrais, herbicides Durée de l'emploi en agriculture	Sexe, âge, lieu résidence, catégorie sociale	Agriculteurs/tous témoins : <b>OR=1,6 [1,06-2,42]</b> Utilisateurs/tous témoins : <b>OR=1,6, p&lt;0,05</b> I + F / tous témoins : <b>OR=3,6,</b> <b>p=0,006</b> I + F / témoins T : <b>OR=4,7, p=0,007</b> Pas de différence hommes/ femmes Pas de relation dose-effet avec durée emploi en agriculture
Fincham et coll., 1992 Canada	Cas-témoins dans cohorte rétrospective Questionnaire postal Personnes de 25 à 74 ans habitant en Alberta et ayant eu un cancer enregistré dans le registre	Tumeur du SNC enregistrée dans le registre du cancer de l'Alberta	1 130 agriculteurs 3 563 non agriculteurs	Exposition professionnelle Reconstitution de l'histoire professionnelle par envoi d'un auto-questionnaire Emploi principal en agriculture	Tabac, alcool	Agriculteurs : trois fois moins de tumeur cérébrale que les non agriculteurs Schéma d'étude limité : analyse au sein des personnes atteintes de cancer

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Forastière et coll., 1993 Italie	Province de Viterbo (Italie centrale) Certificats de décès sur la période 1980-1986 Cas : décès de 17 sites de cancer (N=1 579) Témoins : parmi autres décès (N=480)	Décès par tumeur cébrale (N=23)	56,9 % d'agriculteurs au total dont culture blé (51 %), vignes (47 %), olives (49 %), fruits (51 %), maïs (57 %),...	Exposition professionnelle Identification des agriculteurs par la caisse de retraite des agriculteurs (période 1953-1985) (latence de 10 ans) Durée de travail en agriculture Liste des licences pesticides en 1971-1972 Matrice des cultures par commune Index cumulé d'exposition aux cultures	Âge	Agriculteurs : OR=0,67 [0,29-1,50] Moins de 10 ans : <b>OR=0,16 [0,01-0,93] p&lt;0,10</b> Plus de 10 ans : OR=1,04 [0,43-2,44] Pas d'association significative en fonction des cultures ou en fonction de la licence
Carreon et coll., 2005 Ruder et coll., 2004 Ruder et coll., 2006 Etats-Unis	<i>Upper Midwest Study</i> Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face	Gliomes primitifs confirmés par histologie 341 cas femmes 527 témoins femmes 457 cas hommes 648 témoins hommes	Résidence/travail sur la ferme : 62 % Application de pesticides : 8 % femmes, 29 % hommes Lavage des tenues : 20 % femmes, 3 % hommes Pesticides stockés : ~ 9 % des domiciles	Exposition professionnelle Calendrier professionnel Questions spécifiques : arsenicaux, acide benzoïque, carbamates (I, F, H), chloro-acétamides, dinitroanilines, inorganiques, OC, OP, phénoxy, triazines, dérivés de l'urée, dérivés cestrogniques Nombre de jours d'application, surfaces traitées Exposition para-professionnelle Laver les tenues Stockier des pesticides au domicile	Âge, niveau d'études, état résidence, expositions domestiques	Exposition professionnelle femmes : Pas de lien Tendance NS pour herbicides carbamates : OR=3,0 [0,9-9,5] Exposition professionnelle hommes : Diminution du risque de gliome Insecticides OR=0,53 [0,37-0,77] Fumigants OR=0,57 [0,34-0,95] Organochlorés OR=0,66 [0,47-0,94] Enquête auprès de proches (43 % des cas femmes, 47 % des cas hommes)

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Lee et coll., 2005 États-Unis	Sous-projet de <i>Nebraska Health Study II</i> Entretien téléphonique Adultes blancs de 66 comtés Est du Nebraska Cas : diagnostiqués entre 1988-1993 (N=251) Témoins : proviennent d'une étude cas-témoins antérieure sur Hodgkin + annuaire téléphonique (> 65 ans) (N=498)	Gliomes avec confirmation histologique enregistrés dans le registre des cancers du Nebraska ou dans 11 hôpitaux	Exposition des cas : insecticides 17 %, herbicides 15 %, pesticides nitrosables 14 %	Exposition professionnelle Questions spécifiques sur l'utilisation de pesticides si vie/travail sur une ferme Nombre d'années d'activité Taille de la ferme principale Liste de 37 pesticides utilisés au Nebraska avant 1985 (20 I et 17 H) dont 16 peuvent donner des dérivés nitrosés	Âge, sexe, statut vital, race, traumatisme crânien, statut marital, niveau d'études, alcool, antécédents médicaux	60 % d'enquêtes auprès de proches Avoir travaillé sur une ferme : + de 55 ans <b>OR=3,9 [1,8-8,6]</b> Insecticides <b>OR=1,8 [1,0-3,0]</b> tous cas <b>OR=3,0 [1,5-6,2]</b> proches Herbicides <b>OR=1,7 [1,0-3,0]</b> tous cas <b>OR=2,8 [1,4-5,9]</b> proches Pesticides nitrosables <b>OR=1,9 [1,1-3,4]</b> tous cas <b>OR=3,4 [1,6-7,3]</b> proches Risque toujours plus élevé lors de l'enquête auprès des proches Élévation significative du risque (tous cas) pour 2,4-D, alachlore, atrazine, métribuzine, paraquat, pendiméthaline, trifluraline, bufencarbe, chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, lindane, terbufos

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Provost et coll., 2007 France	Cas : Registre spécifique de Gironde (1999-2001) (étude Cerephy) Témoins : 2 par cas en population générale (listes électorales) (N=442) Entretien en face à face	Tumeurs cérébrales primitives de l'adulte (ICD-O) (N=221)	35 % d'exposition professionnelle et 5 % d'applicateurs 33 % résidence rurale	Exposition professionnelle Calendrier professionnel Expertise des calendriers (probabilité, fréquence, intensité) Questions spécifiques en agriculture : calendrier des cultures Historique des tâches et matériel Construction d'un index intégrant la durée, et prise en compte des quartiles Exposition environnementale Utilisation de pesticides au domicile, dans le jardin et contre les termites Résidence en zone rurale/ viticole	Âge, sexe, niveau d'études, statut marital, alcool, tabac, expositions chimiques autres, exposition CEM	Exposition professionnelle : Toutes expositions OR=1,3 [0,9-1,9] 4 <sup>e</sup> quartile index <b>OR=2,2 [1,1-4,2]</b> Gliomes 4 <sup>e</sup> quartile <b>OR=3,2 [1,1-9,1]</b> Ménigiomes NS Exposition environnementale : Pas de relation avec habitat rural, jardinage Traitement des plantes d'intérieur <b>OR=2,2 [1,2-4,3]</b> Gliomes OR=2,6 [0,96-6,9]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Samanic et coll., 2008 États-Unis	Cas hospitaliers (1994-1998) à Phoenix, Boston, Pittsburgh Témoins du même hôpital pour cause non cancéreuse N=765 dans analyse Entretien en face à face	Tumeurs neuroépendymales (N=462), méningiomes (N=195) (ICD-O)	51,2 % exposés professionnels aux insecticides et 22,3 % aux herbicides	Exposition professionnelle Calendrier professionnel Modules spécifiques pour 64 métiers : évaluation herbicides et insecticides pour exploitants, ouvriers agricoles, jardiniers, concergeres Matières actives pour les agriculteurs Matrice emploi-exposition pour les autres emplois (jardiniers, forêt, golfs, industrie pesticides) : probabilité, fréquence, intensité pour insecticides et herbicides et mêmes paramètres en agriculture en fonction du matériel, de la culture et des tâches	Âge, niveau d'études, race, statut marital, hôpital, entretien/ proche, distance/ hôpital, niveau revenu, tabac, radiothérapie	Pas de lien entre gliomes et exposition professionnelle aux insecticides ou herbicides chez hommes et femmes Pas de lien entre méningiomes et insecticides ou herbicides chez hommes Évitement du risque de méningiome chez les femmes exposées aux herbicides : <b>OR=2,4 [1,4-4,3]</b> , avec une tendance en fonction de l'exposition
Ruder et coll., 2009 États-Unis	Upper Midwest Study Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face	Gliomes primitifs confirmés par histologie 798 cas 1 175 témoins	24 % des sujets ont résidé sur une ferme seulement dans l'enfance	Calendrier des cultures (et surfaces) Résidence sur une ferme au cours de l'enfance Tâches réalisées sur les cultures EPI (équipement de protection individuelle)	Âge, niveau d'études, état résidence, expositions domestiques	Vivre sur ferme/petite enfance OR=0,90 [0,70-1,15] Exposition aux cultures : maïs <b>OR=0,37 [0,2-0,69]</b> avoine OR=0,63 [0,40-1,00] soja <b>OR=0,69 [0,48-0,98]</b> mil (femmes) <b>OR=4,2</b> <b>[1,13-15,6]</b> Mode d'application : jamais de lavage immédiat <b>OR=3,08 [1,78-5,34]</b> jamais de changement de vêtements <b>OR=2,84 [1,04-7,78]</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Yiin et coll., 2012 Etats-Unis	Upper Midwest Study Analyse restreinte aux applicateurs de pesticides Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face Enquête auprès de proches	Gliomes primitifs confirmés par histologie 228 cas 417 témoins	Tous sont applicateurs. Pesticides les plus fréquents : OP	Exposition professionnelle (agricole et non agricole) Liste de pesticides actuels et passés classés : 1) sur animaux, 2) sur cultures, 3) dans bâtiments 1re année d'utilisation, nombre d'années, nombre de jours par an (calcul du nombre de jours cumulés Estimation de l'intensité en fonction des décades et du type de pesticides par un expert hygiéniste sur la base de la littérature en mg/h (contamination cutanée) Exposition extra-professionnelle : domestique et de jardinage	Âge, sexe, niveau d'études	Exposition professionnelle agricole Nombre d'années cumulées et nombre de jours cumulés : pas de lien. Diminution du risque avec les phénoxy-herbicides (seulement en incluant les enquêtes auprès de proches) Exposition professionnelle non agricole Tendance à une diminution du risque Exposition domestique et jardinage Association négative avec 2,4-D, arsenicaux, OP, phénoxy
Miranda-Filho et coll., 2012 Brésil	Hommes de 18 ans et plus résidant dans l'État de Rio de Janeiro Cas (N=2 040) Témoins : tirés au sort dans la base de décès, appariés (2 témoins/ cas) sur l'année de décès et par classe d'âge (N=4 140)	Décès entre 1996 et 2005 Tumeur cérébrale codée selon CIM 10 : C70.0, C71.0-C71.9, C72.2-C72.5	4,7 % d'agriculteurs chez les cas et 3,3 % chez les témoins	Profession mentionnée sur le certificat de décès : agriculteurs (y compris élevage), ouvriers agricoles et mécaniciens agricoles (manquante sur 11,3 % des certificats et non utilisable dans 31 %) Zone de résidence classée selon l'utilisation de pesticides par habitant (quartiles) en 1985	Ethnie, âge, lieu de résidence, niveau d'études	Exposition professionnelle Être agriculteur : <b>OR=1,8 [1,2-2,7]</b> Exposition résidentielle 3 <sup>e</sup> quartile : <b>OR=1,2 [1,0-1,5]</b> 4 <sup>e</sup> quartile : <b>OR=1,2 [0,9-1,5]</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS (EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE)</b>						
Ahlbom et coll., 1986 Suède	20-75 ans 78 cas diagnostiqués en 1980-1981 dans 2 hôpitaux de Stockholm et Uppsala 92 témoins en population (TP), 197 témoins hospitaliers (TH) ; autres tumeurs ou anévrisme cérébral Questionnaire postal et complément téléphonique	Astrocytomes	52,6 % des cas ont habité près d'une ferme et 12,8 % ont été exposés aux insecticides/herbicides	Exposition environnementale : avoir habité à proximité d'une exploitation agricole pendant au moins 5 ans Exposition aux insecticides et herbicides	Sexe, âge	Résidence à la ferme Cas vs TH : <b>OR=1,7 [1,0-2,8]</b> Cas vs TP : OR=1,8 [0,9-3,4] Insecticides/herbicides Cas vs TH : OR=2,4 [0,9-6,5] Cas vs TP : OR=1,3 [0,5-3,5]
Aschengrau et coll., 1996 États-Unis	Cas habitant la région d'Upper Cape (à partir des listes des décès de la région) Témoins de la zone : numéros téléphoniques aléatoires pour les < 65 ans, liste de l'assurance maladie pour les > 65 ans Entretien téléphonique : 86 % Face à face : 14 %	Registre des cancers du Massachusetts 37 cas incidents de tumeurs cérébrales (dont 9 astrocytomes)	35 % des cas ont été exposés	Exposition résidentielle Positionnement géographique des résidences : photos aériennes de l'occupation du sol (cranberries) en 1951, 1971 et 1984 Être exposé = résider dans un rayon de 780 m (distance exacte à la culture) Prise en compte de la durée	Sexe, âge, statut vital, exposition professionnelle, jardinage, traitements antitermites, proximité d'une base militaire	Exposition résidentielle (prenant en compte une latence de 15 ans) Tumeurs cérébrales : OR=2,0 [0,8-4,9] Astrocytomes : <b>OR=6,7 [1,6-27,8]</b> Relation dose-effet positive (mais petits effectifs)
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES (EXPOSITION PROFESSIONNELLE)</b>						
Smith-Rooker et coll., 1992 États-Unis	Base de tumeurs cérébrales de l'Université de l'Arkansas (Programme de traitement des tumeurs cérébrales)	Extraction non aléatoire de 100 dossiers de glioblastomes (21-78 ans)		Exposition professionnelle Dernier emploi occupé plus d'un an avant le diagnostic du glioblastome	Lors du diagnostic : âge, sexe Lieu résidence Emploi (> 1 an)	33 % des cas de glioblastomes travaillent en agriculture ou dans l'industrie du bois

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
<b>ÉTUDES ÉCOLOGIQUES</b>						
Godon et coll., 1989 Canada	Province de Québec : communes ayant 10 fermes ou plus et plus de 3,3 % de fermiers	Incidence de cancers du cerveau, hémopathies Référence : taux d'incidence du Québec en 1982/1983	Pas de données individuelles	Exposition environnementale Regroupement des 34 bassins versants en 3 classes par rapport aux ventes de pesticides	Pas de données individuelles	SMR<1 pour tumeur cérébrale
Wilkinson et coll., 1997 Angleterre	Voisinage d'une usine de production de pesticides et d'engrais au Nord Est de Londres Période 1977-1989	Décès (1981-1992, N=200) et cas incidentiels de cancers (1977-1981, N=81) observés et attendus, taux anglais et gallois, notamment tumeurs bénignes et malignes du SNC	NA	Exposition environnementale Distance de résidence par rapport à l'usine (selon 8 cercles concentriques de 1 à 7,5 km) Plus de 250 molécules manipulées dans l'usine	Pas de prise en compte de facteurs individuels (et notamment l'exposition professionnelle)	Légère augmentation du risque de cancer, tous sites confondus (4 % dans un rayon de 7,5 km et 10 % dans un rayon de 1 km) Pas de relation avec distance Pas d'excès de risque pour les tumeurs du cerveau
Mills, 1998 États-Unis	Californie Analyse de six sites de cancer à partir du registre : LMNH, leucémie, sarcomes, tumeurs cérébrales, prostate, testicule	Incidence de tumeurs cérébrales sur la période 1988-1992	Non précisée	Exposition environnementale Registre de pesticides : quantités utilisées par commune en 1993 Prise en compte dans l'analyse de 6 pesticides : atrazine, captane, 2,4-D, diazinon, dicofol, trifluraline	Âge, ethnie	Corrélation entre incidence de tumeur cérébrale et exposition à l'atrazine chez les hommes hispaniques

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats [IC 95 %]
Viel et coll., 1998 France	Agriculteurs et ouvriers agricoles de 89 départements français, âgés de 35 à 74 ans (N=837 413) Référence : population française	Certificats de décès (1984-1986) Gliomes, glioblastomes, astrocytomes, médulloblastomes, oligodendrogliomes, épendymomes	NA	Exposition professionnelle Index d'exposition viticole par zone géographique= personnes-années d'activité agricole à partir du recensement agricole de 1970 X % de surface agricole vigne	Modèle à effet aléatoire Niveau socioéconomique des exploitations du département	Risque de décès par tumeurs cérébrales des agriculteurs <b>SMR=1,25 [1,10-1,42]</b> , p<0,001 Risque en relation avec index viticole <b>RR=1,11 [1,03-1,19]</b>
Chrisman et coll., 2009 Brésil	Hommes de 11 États brésiliens disposant de données de vente de pesticides	Statistiques brésiliennes de décès (CIM 10) entre 1996 et 1998 : taux de mortalité par âge et standardisés pour divers cancers dont cerveau	Pas de données individuelles	Exposition environnementale Quantité de pesticides par habitant en 1985 dans 11 États brésiliens (auprès du ministère de l'Agriculture) Catégories basse, moyenne, haute (fertiles)	Statut socioéconomique, alimentation, conditions sanitaires, alcool, tabac	Par rapport à la zone de basse exposition Zone moyenne <b>MRR=1,90 [1,83-1,96]</b> Zone haute <b>MRR=1,76 [1,70-1,82]</b> Tendance non significative (p=0,11)

CEM : Champs électromagnétiques ; CIM : Classification internationale des maladies ; F : Fongicides ; H : Herbicides ; I : Insecticides ; ICD-O : *International Classification Disease-Oncology* ; LMNH : Lymphome malin non hodgkinien ; MRR : *Mortality Rate Ratio* ; NA : non applicable ; NS : Non significatif ; OC : Organochlorés ; OR : Odds Ratio ; PMR : *Proportionate Mortality Ratio* ; RR : Risque relatif ; SIR : *Standardized Incidence Ratio* ; SNC : Système nerveux central

# 12

## Maladie de Parkinson<sup>54</sup>

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Bower et coll., 1999). Elle est liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques d'une structure mésencéphalique impliquée dans la régulation de l'activité des noyaux gris centraux, la *substantia nigra pars compacta*, qui joue un rôle important dans le contrôle de la motricité. Cette perte neuronale est caractérisée par la présence d'inclusions neuronales typiques (corps de Lewy).

### Diagnostic, traitement médical et évolution

La maladie de Parkinson est responsable d'un syndrome parkinsonien. Celui-ci est défini par l'association de quatre symptômes cardinaux : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale, lenteur du mouvement, instabilité posturale. Ces signes ont fréquemment un caractère asymétrique. Bien que le plus souvent associés, certains d'entre eux peuvent être absents, en particulier au début de l'évolution de la maladie. De plus, le tremblement de repos n'est pas constant.

Des symptômes non moteurs sont également fréquents (troubles de l'humeur, constipation, troubles du sommeil paradoxal, perte de l'odorat, déclin cognitif...) (Chaudhuri et coll., 2006). Certains peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie (par exemple, déclin cognitif), tandis que d'autres (par exemple, anosmie, constipation, troubles de l'humeur ou du sommeil paradoxal) peuvent être présents d'emblée voire des années avant l'apparition des signes moteurs (Savica et coll., 2010).

Dans la maladie de Parkinson, il n'existe pas d'autres anomalies de l'examen neurologique témoignant d'une atteinte plus étendue du système nerveux, comme par exemple des troubles de l'oculomotricité (évoqueurs de la paralysie supranucléaire progressive), un syndrome cérébelleux ou une hypotension orthostatique (en faveur de l'atrophie multisystématisée) ou une détérioration

54. Chapitre rédigé en collaboration avec Frédéric Moisan, dans le cadre de sa thèse d'Épidémiologie (Université Paris XI) soutenue le 25 novembre 2011.

cognitive précoce (orientant vers la démence à corps de Lewy). On distingue donc la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs qui sont caractérisés par une atteinte plus sévère et non améliorée de manière durable par le traitement.

## Diagnostic

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur un recueil précis de l'histoire de la maladie et sur l'examen clinique neurologique. On retiendra le diagnostic de maladie de Parkinson en présence d'un syndrome parkinsonien d'aggravation progressive s'améliorant significativement et de manière prolongée grâce à un traitement antiparkinsonien bien conduit en l'absence d'autres causes (prise de neuroleptiques avant le début des symptômes en faveur d'un syndrome parkinsonien iatrogène, ou signes en faveur d'une atteinte plus étendue du système nerveux).

Des examens complémentaires (par exemple, résonance magnétique cérébrale, bilan du cuivre) peuvent être utiles au cas par cas, le plus souvent pour éliminer d'autres causes de syndrome parkinsonien. Les méthodes d'imagerie sophistiquées, comme la tomographie par émission de positons ou la tomographie d'émission monophotonique, qui mettent en évidence la dénervation striatale, ne permettent pas d'en identifier la cause (Seibyl et coll., 2004). Ainsi, aucun examen complémentaire ne permet d'établir le diagnostic avec certitude en dehors de l'examen anatomopathologique du cerveau. De nombreuses études tentent d'identifier des biomarqueurs : si certains résultats comme le dosage d'oligomères de l' $\alpha$ -synucléine dans le liquide céphalo-rachidien semblent prometteurs (Tokuda et coll., 2010), leur utilisation comme test diagnostique est débattue (Ballard et Jones, 2010).

## Traitement médical et prise en charge

Le traitement de la maladie de Parkinson est avant tout médical et symptomatique, et vise à améliorer les symptômes de la maladie ; il repose principalement sur deux types de molécules, la levodopa et les agonistes dopaminergiques. Deux médicaments (sélégiline, rasagiline) sont utilisés dans une indication de neuroprotection mais leur efficacité reste discutée.

En France, la maladie de Parkinson donne droit à une demande d'affection longue durée (ALD N°16). La demande de prise en charge à 100 % des soins et prestations formulée conjointement par le médecin et l'assuré est soumise à l'avis du médecin conseil qui se base sur des critères médicaux définis réglementairement. Depuis janvier 2011, toute maladie de Parkinson traitée depuis au moins six mois peut faire l'objet d'une mise en ALD (décret N° 2011-77 du 19 janvier 2011). Au 31 décembre 2008, 82 711 personnes étaient en ALD

pour maladie de Parkinson au sein du régime général, soit une prévalence de 1,45 pour 1 000 (Assurance Maladie Cnamts, DSES, 2008). Une prévalence plus élevée de 4,0 pour 1 000, avec 14 200 affiliés en ALD pour maladie de Parkinson, était estimée en France métropolitaine au 31 décembre 2007 par la Mutualité Sociale Agricole (MSA, 2011). Cette prévalence plus élevée est expliquée, au moins en partie, par l'âge plus élevé de la population couverte par la MSA (Moisan et coll., 2011). Il est à noter que tous les patients traités pour maladie de Parkinson ne sont pas en ALD et qu'il n'est pas possible d'estimer la fréquence de la maladie de manière précise uniquement à partir de ces sources.

### Évolution et histoire naturelle

La maladie de Parkinson est une maladie chronique d'évolution progressive. Différentes complications peuvent apparaître au cours de l'évolution : déclin cognitif et démence, psychose et hallucinations, chutes.

Les études d'imagerie cérébrale montrent que l'apparition des signes moteurs est précédée d'une période pré-clinique (estimée de 3 à 7 ans) durant laquelle la perte neuronale dopaminergique progresse au niveau de la substance noire pour atteindre environ 70 % lorsque les signes moteurs apparaissent (Cory-Slechta et coll., 2005 ; Hawkes, 2008). Plus récemment, des études de cohorte ont montré que certains symptômes pré-moteurs (anosmie, constipation, troubles du sommeil paradoxal) traduisant une atteinte d'autres structures (respectivement : bulbe olfactif, tube digestif, *locus coeruleus*) peuvent exister 20 ans avant l'apparition des signes moteurs (Hawkes, 2008 ; Savica et coll., 2010). Des études anatomopathologiques montrent également que les corps de Lewy peuvent être présents dans d'autres structures, en particulier le système nerveux autonome digestif (Braak et coll., 2006 ; Minguez-Castellanos et coll., 2007). Ces résultats soulignent la difficulté qu'il y a à définir une fenêtre de susceptibilité (cf. paragraphe « Difficultés méthodologiques »).

Malgré le traitement symptomatique, les patients parkinsoniens ont un risque de décès 1,5 à 2,0 fois plus élevé que des personnes indemnes, de même âge et sexe (Elbaz et coll., 2003 ; Herlofson et coll., 2004). Les principales caractéristiques cliniques associées à une plus grande mortalité incluent la sévérité des symptômes moteurs (D'Amelio et coll., 2006) et la présence d'une démence (Herlofson et coll., 2004).

### Incidence et prévalence

L'incidence globale de la maladie de Parkinson est habituellement comprise entre 5 et 20 pour 100 000 personnes-années. Exceptionnelle avant 50 ans, sa fréquence augmente avec l'âge avec une incidence d'environ 50 à 200

pour 100 000 personnes-années après 60 ans. Plusieurs études montrent une incidence un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges (Twelves et coll., 2003 ; von Campenhausen et coll., 2005). Le risque vie entière de maladie de Parkinson a été estimé comme étant approximativement de 2,0 % chez les hommes et 1,3 % chez les femmes, après prise en compte de la différence d'espérance de vie entre les deux sexes (Elbaz et coll., 2002).

La prévalence de la maladie de Parkinson est généralement comprise entre 100 et 200 pour 100 000 habitants (von Campenhausen et coll., 2005). Elle augmente avec l'âge et elle est comprise entre 1 000 et 1 500 pour 100 000 personnes après 60 ans.

À titre de comparaison, l'incidence d'autres syndromes parkinsoniens neuro-dégénératifs comme la paralysie supranucléaire progressive et l'atrophie multisystématisée est d'environ 1,0 pour 100 000 personnes-années (Bower et coll., 1997), avec une prévalence de l'ordre de 1 à 10 pour 100 000 personnes (Nath et coll., 2001).

Les différences de prévalence et d'incidence de la maladie de Parkinson entre les pays sont souvent difficiles à interpréter en raison de la diversité des méthodologies employées. Une étude collaborative incluant les enquêtes de cinq pays européen (Espagne, France, Hollande, Italie) reposant sur une méthodologie et des critères diagnostiques similaires n'a pas montré de différence de prévalence entre ces pays européens (de Rijk et coll., 1997). En revanche, une méta-analyse de six études retrouve une prévalence plus faible en Afrique qu'en Europe ou en Amérique du nord (Okubadejo et coll., 2006). D'après une revue d'études menées en Asie, la prévalence de la maladie de Parkinson serait légèrement plus faible que dans les pays occidentaux (Muangpaisan et coll., 2009), même si certaines études retrouvent des estimations similaires (Zhang et coll., 2005). Toutefois, il est difficile de savoir si ces différences sont dues à des facteurs d'ordre méthodologique (cf. « Difficultés méthodologiques ») ou environnementaux ou si elles reflètent des différences entre les populations (espérance de vie). Une étude en porte-à-porte menée dans le Mississippi (États-Unis) chez des Noirs américains et des Caucasiens et au Nigeria, et employant la même méthodologie ne retrouvait pas de différence importante de prévalence entre les deux groupes ethniques du Mississippi (341/100 000 après 40 ans), tandis qu'au Nigéria la prévalence était plus faible (67/100 000 après 40 ans) (Schoenberg et coll., 1988). Les auteurs interprétaient ces résultats comme étant en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans la maladie de Parkinson.

Peu d'études ont porté sur les tendances temporelles de la fréquence de la maladie de Parkinson. Le diagnostic et la définition de la maladie ont changé au cours du temps et les règles de codage des certificats de décès ont évolué, ce qui rend l'interprétation des tendances temporelles difficiles (Goldacre et

coll., 2010). Une étude a néanmoins montré la stabilité de l'incidence de la maladie de Parkinson sur une courte période (1976-1990) dans une petite région (comté d'Olmsted) de l'État du Minnesota (Rocca et coll., 2001) où il existe une agriculture principalement céréalière. Il semble donc que dans cette région du nord des États-Unis, aucun facteur de risque environnemental de la maladie de Parkinson ne soit intervenu au cours de cette courte période. En revanche, une étude finlandaise indique une augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson entre 1971 et 1992 chez les hommes (14,9/100 000 personnes-années en 1971 et 21,5/100 000 personnes-années en 1992) tandis que l'incidence a diminué chez les femmes (16,1/100 000 personnes-années en 1971 et 11,0/100 000 personnes-années en 1992) (Kuopio et coll., 1999a).

Peu de données sur la fréquence de la maladie de Parkinson sont disponibles en France. Une étude en population générale parmi des personnes âgées de 65 ans et plus menée en Gironde et Dordogne estime, en 1994, une prévalence de 1 400 cas pour 100 000 personnes dans cette classe d'âge (Tison et coll., 1994). Dans cette même région, l'incidence de la maladie de Parkinson a été estimée dans l'étude Paquid (Perez et coll., 2010) ; après 15 ans de suivi, 68 cas incidents de maladie de Parkinson ont été identifiés chez les participants âgés de plus de 65 ans à l'inclusion correspondant à une incidence de 263/100 000 personnes-années, similaire à celle observée dans d'autres pays européens. Une autre étude réalisée en 2000 à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie, incluant les bénéficiaires du régime général âgés de 65 ans et plus, rapporte une prévalence de la maladie de Parkinson de 1 250 pour 100 000 personnes (Bertin et coll., 2005). À l'aide d'un modèle prédictif établi à partir des remboursements des médicaments antiparkinsoniens sur un an (2007) des affiliés à la Mutualité Sociale Agricole dans 5 départements français et validé sur un sous-ensemble de cette population (cf. partie « Difficultés méthodologiques »), une étude récente a estimé une prévalence standardisée sur la population française de 2007 de 293 pour 100 000 ; elle était de 1 525 pour 100 000 après 65 ans (Moisan et coll., 2011b).

## Étiologie et facteurs de risque

En dehors de rares formes familiales liées à des mutations de gènes majeurs, les causes de la maladie de Parkinson sont inconnues. Cette pathologie est généralement considérée comme étant une maladie multifactorielle résultant dans la majorité des cas de l'effet de facteurs multiples, qu'ils soient génétiques ou environnementaux (Bronstein et coll., 2009).

Les études de jumeaux retrouvent une concordance faible et similaire chez les jumeaux monozygotes (0-20 %) et dizygotes (5-12 %), même lorsque ceux-ci ont été suivis de manière longitudinale (Tanner et coll., 1999 ; Wirdefeldt et

coll., 2004 et 2011b). Elles suggèrent que la composante génétique ne joue pas un rôle majeur dans la maladie de Parkinson sauf pour les cas à début précoce chez qui elle joue un rôle plus important. Par exemple, dans une étude américaine, parmi 16 paires de jumeaux dont la maladie de Parkinson avait commencé avant 50 ans pour au moins l'un d'entre eux, la concordance était de 100 % pour les jumeaux monozygotes (4 paires) contre 17 % chez les jumeaux dizygotes (12 paires) (Tanner et coll., 1999). De même, les études d'agrégation familiale montrent que le risque de maladie de Parkinson chez les apparentés de patients parkinsoniens est plus élevé lorsque la maladie a débuté à un âge précoce (Thacker et Ascherio, 2008).

À ce jour, 17 formes monogéniques de maladie de Parkinson ont été associées à une transmission mendélienne de la maladie et 13 gènes ont été identifiés (Hardy, 2010). Elles ne concernent qu'une minorité de patients et ont souvent des caractéristiques particulières, notamment un âge de début précoce (Hardy, 2010 ; Wirdefeldt et coll., 2011a). En plus de ces formes mendéliennes, plusieurs gènes de susceptibilité sont incriminés dans les formes sporadiques avec des *odds ratio* (OR) compris approximativement entre 0,7 et 3,0<sup>55</sup>.

De nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques apportent des résultats importants en faveur du rôle de l'environnement. Un groupe d'experts a récemment classé les expositions environnementales associées à la maladie de Parkinson suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* à partir de la littérature scientifique disponible jusqu'en 2007 (Bronstein et coll., 2009). À cette date, le groupe d'experts avait retenu un niveau de preuve « suffisant » uniquement pour le tabagisme et la consommation de café.

Une relation inverse entre la consommation de tabac et le risque de maladie de Parkinson a été trouvée dans de nombreuses études. Une méta-analyse de 44 études cas-témoins et quatre études de cohorte retrouve une diminution du risque de maladie de Parkinson d'environ 40 % (OR=0,59 ; IC 95 % [0,50-0,63]) parmi les fumeurs ou les ex-fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (Hernan et coll., 2002). Une étude plus récente réalisée à partir des données individuelles de huit études cas-témoins et de trois études de cohorte conduites aux États-Unis retrouve également une association inverse entre le tabagisme et la maladie de Parkinson (Ritz et coll., 2007). Cette association existe aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Ritz et coll., 2007 ; Chen et coll., 2010). Plusieurs études rapportent une relation dose-effet en fonction du nombre de paquets-années ou du nombre d'années de tabagisme (Hernan et coll., 2002 ; Ritz et coll., 2007). Plus récemment, une étude de cohorte a cherché à distinguer le rôle respectif de la durée et de l'intensité du tabagisme. Dans cette étude, la durée du tabagisme semblait plus déterminante que l'intensité (Chen et coll., 2010).

Malgré ces résultats, la causalité de cette association reste discutée et plusieurs hypothèses alternatives ont été émises : causalité inverse, existence d'un facteur de risque génétique commun au tabagisme et à la maladie de Parkinson, rôle de traits de personnalité (Morens et coll., 1995). Une seule étude cas-témoins s'est intéressée au rôle du tabagisme passif, qui est moins susceptible d'être affecté par des facteurs génétiques, la personnalité ou d'autres comportements. Cette étude retrouvait une association inverse à la limite de la significativité entre la maladie de Parkinson et le fait de vivre ou de travailler avec des fumeurs (Mellick et coll., 2006).

Les mécanismes biologiques qui pourraient expliquer cette relation ne sont pas élucidés. Une étude a montré que la monoamine oxydase B est inhibée dans le cerveau des fumeurs, ce qui pourrait contribuer à expliquer un effet protecteur du tabagisme sur les neurones dopaminergiques (Fowler et coll., 1996). D'autres auteurs ont évoqué les propriétés antioxydantes de la nicotine (Ross et Petrovitch, 2001). Une étude a montré que parmi cinq composés de la fumée de cigarette (anabasine, cotinine, hydroquinone, nicotine et nor-nicotine), la nicotine et l'hydroquinone entraînent une inhibition marquée de l'agrégation de l' $\alpha$ synucléine (Hong et coll., 2009). Cependant, les études toxicologiques sur le tabagisme restent difficiles puisque la fumée de cigarette comprend plus de 4 000 molécules différentes.

La caféine et certains de ses métabolites (théophylline, paraxanthine) sont des antagonistes du récepteur de l'adénosine A2 et des études *in vivo* ont démontré leur capacité à diminuer les effets neurotoxiques induits par le 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (Schwarzschild et coll., 2003). Une méta-analyse de huit études cas-témoins et de quatre études de cohorte sur la relation entre la consommation de café et la maladie de Parkinson retrouve une diminution du risque de maladie de Parkinson de 30 % (OR=0,69 ; IC 95 % [0,59-0,80]) parmi les buveurs de café par rapport à ceux n'en consommant pas (Hernan et coll., 2002). Cette relation est indépendante du tabagisme et la diminution de risque est d'autant plus importante que le nombre de tasses de café consommées par jour augmente.

D'autres études ont estimé les apports totaux en caféine en prenant en compte, en plus du café, le thé, le cola et le chocolat. Une méta-analyse de 26 études (18 études cas-témoins, sept études de cohorte et une étude transversale) rapporte une association inverse entre la maladie de Parkinson et la consommation de caféine (OR=0,75 ; IC 95 % [0,69-0,82]) (Costa et coll., 2010). Il existe une relation dose-effet avec un risque d'autant plus faible que la consommation de caféine est élevée. Cette association n'est pas expliquée par le tabagisme puisque la majorité des études ont pris en compte le tabagisme. L'association entre la consommation de caféine et la maladie de Parkinson a également été observée parmi les participants ne consommant pas de café et pour qui les sources de caféine étaient principalement le thé et le cola (Ross et coll., 2000). Quelques études ont évalué séparément le rôle du

café avec et sans caféine et aucune association entre la maladie de Parkinson et la consommation de café décaféiné n'est observée (Ascherio et coll., 2001 ; Paganini-Hill, 2001). De même, une étude chinoise retrouve une association entre le thé noir contenant de la caféine et la maladie de Parkinson, tandis qu'il n'existait pas de relation avec le thé vert qui ne contient pas de caféine (Tan et coll., 2008). Ainsi, parmi toutes les molécules contenues dans le café, la caféine semble être celle qui pourrait expliquer le mieux la relation entre la consommation de café et la maladie de Parkinson.

## **Difficultés méthodologiques des études épidémiologiques**

Plusieurs facteurs importants, et plus particulièrement les critères diagnostiques et les méthodes utilisées pour identifier les patients et caractériser les expositions, sont à prendre en compte pour interpréter les résultats des études épidémiologiques.

### **Critères diagnostiques et méthodes pour identifier les patients parkinsoniens**

Compte tenu du caractère purement clinique du diagnostic de maladie de Parkinson, il existe un risque d'erreur diagnostique avec les autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs (comme la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée, ou la dégénérescence corticobasale) ou liés à la prise de neuroleptiques, et avec le tremblement essentiel. Le recours à un avis spécialisé permet de réduire le risque d'erreur diagnostique (Hughes et coll., 2002 ; Newman et coll., 2009a). L'examen anatomopathologique des patients montre les bonnes performances du diagnostic établi par des neurologues (valeur prédictive positive=90 %) (Hughes et coll., 2001), en particulier si le neurologue est spécialisé dans les mouvements anormaux (valeur prédictive positive=98 %) (Hughes et coll., 2002). Toutefois, ces études ont été réalisées dans des centres spécialisés dans la prise en charge des patients parkinsoniens et il est probable que ces résultats ne puissent être généralisés à la population générale. Les estimations de la fréquence de la maladie de Parkinson varient selon les critères diagnostiques retenus et leur stringence (de Rijk et coll., 1997a ; Bower et coll., 2000). Par ailleurs, les études épidémiologiques qui reposent sur un diagnostic déclaré ou sur des codes issus de bases administratives sans validation ultérieure comportent un plus important risque d'erreur de classement.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier les patients parkinsoniens comme les études en porte-à-porte (Zhang et coll., 2005), les certificats de décès (Mylne et coll., 2009), les services hospitaliers, les registres (Strickland et Bertoni, 2004), les bases de données administratives (Errea et

coll., 1999) ou la consommation de médicaments antiparkinsoniens. Ces différentes méthodes peuvent avoir un impact important sur les résultats obtenus.

Les études dites en porte-à-porte représentent la méthode de référence ; toutes les personnes d'une population donnée sont dépistées pour la maladie, le plus souvent à l'aide d'un questionnaire et/ou d'une épreuve physique, et les personnes dépistées positivement sont ensuite examinées par un médecin afin d'établir un diagnostic. Elles nécessitent donc un outil de dépistage sensible et simple à utiliser. Ces études ont l'avantage d'identifier des patients non diagnostiqués, en particulier aux âges les plus avancés. Une des limites de cette méthodologie est liée au refus de participer qui peut entraîner un biais de sélection si la participation est associée à l'état de santé. Par ailleurs, elles sont coûteuses, difficiles à mettre en œuvre et ne détectent habituellement qu'un petit nombre de patients compte tenu de la fréquence de la maladie de Parkinson.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation des certificats de décès est peu sensible car ils mentionnent la maladie de Parkinson dans environ la moitié des cas (Phillips et coll., 1999 ; Beyer et coll., 2001) ; des études comparables ne sont pas disponibles en France. Les études qui reposent sur des cas identifiés dans des services hospitaliers comportent un risque de biais de sélection puisqu'elles concernent des patients souvent plus jeunes avec une plus grande fréquence d'antécédents familiaux et qui ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des patients parkinsoniens. Quelques études scandinaves reposent sur des causes d'hospitalisation mais la maladie de Parkinson n'est pas fréquemment la cause principale d'hospitalisation, en particulier pendant les premières années d'évolution d'où une sous-estimation du nombre de patients et une surévaluation de l'âge de diagnostic.

D'autres études reposent sur la consommation de médicaments antiparkinsoniens et leurs résultats sont variables en fonction des médicaments pris en compte (de Pedro-Cuesta et Rosenqvist, 1984 et 1985 ; Aquilonius et Hartvig, 1986 ; Menniti-Ippolito et coll., 1995 ; Chio et coll., 1998 ; van de Vijver et coll., 2001 ; Lai et coll., 2003 ; Yesavage et coll., 2004 ; Brandt-Christensen et coll., 2006 ; Newman et coll., 2009a ; Szumski et Cheng, 2009 ; Masalha et coll., 2010). Une étude réalisée dans cinq départements français parmi les affiliés de la Mutualité Sociale Agricole a montré que cette approche avait une sensibilité et une spécificité correctes, en particulier après prise en compte de l'ensemble des médicaments, de leur dose et de la régularité des prescriptions (Moisan et coll., 2011a).

### **Méthodes utilisées pour caractériser les expositions**

L'évaluation des expositions et la définition de fenêtres d'exposition pertinentes dans le cadre d'une maladie neurodégénérative se développant progressivement sur de nombreuses années sont difficiles. Compte tenu de

la fréquence relativement faible de la maladie de Parkinson, la plupart des résultats ont d'abord été obtenus dans le cadre d'études cas-témoins ayant inclus des cas prévalents. Dans ces études, les données d'exposition sont recueillies de manière rétrospective chez des personnes âgées ; ces données, surtout pour les périodes anciennes, peuvent être inexactes ou peu précises. De plus, le déclin cognitif présent chez certains patients, en particulier ceux présentant des formes avancées de la maladie de Parkinson, peut entraîner un biais de rappel différentiel. Ce n'est que récemment que de grandes études de cohorte ont pu identifier un nombre suffisant de cas incidents de maladie de Parkinson, avec les avantages habituels de ce type d'étude par rapport aux études cas-témoins. Toutefois, certaines de ces études ont reposé sur l'inclusion de sujets âgés de 65 ans et plus au début de l'étude qui étaient pour la plupart retraités et pouvaient également avoir des difficultés à se remémorer les expositions les plus anciennes.

Le recours à des marqueurs biologiques d'exposition aux pesticides appelle également quelques remarques. D'une part, les niveaux des pesticides dans le sang ne reflètent pas les niveaux antérieurs pour de très nombreuses molécules et seuls les insecticides organochlorés et leurs métabolites ont un intérêt dans le cadre d'études rétrospectives. D'autre part, compte tenu de la longue période de latence évoquée pour la maladie de Parkinson (cf. paragraphe « Évolution et histoire naturelle »), il est important de faire la part entre des marqueurs biologiques associés au risque de la maladie et ceux qui témoignent de son évolution (causalité inverse). Par exemple, il est fréquent d'observer une perte de poids dans la maladie de Parkinson qui débute souvent quelques années avant les symptômes moteurs (Chen et coll., 2003). Or, la perte de poids est associée avec une libération d'organochlorés stockés dans le tissu adipeux ce qui peut conduire à modifier la concentration plasmatique de ces marqueurs. Il est donc nécessaire de disposer d'études avec un délai suffisamment long entre la mesure initiale et la détection des cas incidents.

Une difficulté supplémentaire est liée à la définition de la fenêtre d'exposition pertinente pour évaluer les expositions environnementales. L'hypothèse selon laquelle l'apparition de la maladie est le résultat d'une perte progressive de neurones suggère qu'il est important d'évaluer les expositions sur de longues périodes (Cory-Slechta et coll., 2005). L'existence d'une période pré-symptomatique (cf. paragraphe « Évolution et histoire naturelle ») suggère que les expositions dans les années précédant le début de maladie ne jouent pas un rôle dans sa survenue. Bien que la durée de cette période pré-symptomatique ne soit pas connue avec précision, il est habituel dans les études épidémiologiques d'exclure de l'analyse les expositions survenant dans les trois à sept ans avant le début de la maladie. Les études plus récentes qui ont identifié des symptômes pré-moteurs jusqu'à 20 ans avant l'apparition des signes moteurs suggèrent qu'il existe déjà probablement à la date de leur survenue un ou des facteurs de risque. Toutefois, une grande partie des personnes qui présentent

ces signes pré-moteurs ne développent pas la maladie de Parkinson et il est peut-être trop simpliste de supposer qu'il existe une évolution linéaire depuis leur survenue jusqu'à l'apparition de la maladie. Il est par exemple possible d'envisager une évolution par paliers au cours desquels d'autres facteurs de risque se surajoutent tout au long de la vie (Savica et coll., 2010).

## Exposition professionnelle aux pesticides et maladie de Parkinson

L'hypothèse d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides a été émise au début des années 1980 suite à la survenue de plusieurs cas de syndrome parkinsonien parmi des toxicomanes qui s'étaient injecté par voie intraveineuse du 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP) (Langston et coll., 1983). Le MPTP est métabolisé en 1-méthyle-4-phénylpyridinium (MPP+), un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale possédant des propriétés neurotoxiques sur les cellules dopaminergiques (cf. chapitre « Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides »). Cette molécule a une structure chimique proche de celle du paraquat. Commercialisé depuis les années 1960, le paraquat est un herbicide non sélectif qui a été très largement utilisé dans le monde. Son utilisation est interdite dans les pays membres de l'Union Européenne depuis 2007, mais il est encore utilisé dans certains pays en voie de développement. C'est donc cette observation accidentelle et la similarité entre les deux molécules qui ont motivé les études sur le rôle de l'exposition aux pesticides dans la maladie de Parkinson.

Dix revues récentes ont traité des études épidémiologiques et/ou toxicologiques sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides. L'une, financée en partie par *CropLife America*, a été publiée en 2005 (Li et coll., 2005). Une seconde revue commandée par le *Department for Environment, Food, and Rural Affairs* anglais a été publiée en 2006 (Brown et coll., 2006). Une troisième a été réalisée par un groupe d'experts qui ont classé les expositions suivant les niveaux de preuve de l'*Institute of Medicine* à partir de la littérature scientifique disponible jusqu'en 2007 (Bronstein et coll., 2009). Une quatrième plus récente, portant sur l'ensemble des caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Parkinson et financée par un fabricant de pesticides, *Syngenta Crop Protection*, consacre plusieurs paragraphes au rôle des pesticides et présente des tableaux résumant les résultats des études sur cette exposition (Wirdefeldt et coll., 2011). Une revue financée par *Syngenta Crop Protection* s'est intéressée exclusivement aux études épidémiologiques portant sur le paraquat et la roténone (Mandel et coll., 2012), tandis qu'une autre rapporte les études épidémiologiques et toxicologiques impliquant le paraquat (Berry et coll., 2010). Une revue publiée en 2012 rassemble les études parues entre 2000 et 2011 portant aussi bien sur les expositions professionnelles qu'environnementales (Freire et Koifman, 2012) ;

deux autres revues sur ce même sujet sont disponibles (Dick, 2006 ; Moisan et Elbaz, 2011). Enfin, une revue a traité exclusivement les mécanismes toxicologiques évoqués pour expliquer la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (Hatcher et coll., 2008). Globalement, ces revues concluent à l'existence d'un lien générique (c'est-à-dire pour l'exposition aux pesticides dans leur ensemble) entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides avec des difficultés pour étudier le rôle de produits plus spécifiques, mais certaines d'entre elles concluent à l'absence d'arguments suffisants pour conclure à une relation causale et non expliquée par des biais (Li et coll., 2005 ; Bronstein et coll., 2009 ; Wirdefeldt et coll., 2011). Au total, ces revues recommandent la poursuite d'études avec en particulier une meilleure évaluation de l'exposition. La revue sur le paraquat et la roténone souligne la difficulté d'étudier le rôle de substances spécifiques et d'aboutir à une conclusion sur le rôle de ces deux substances à partir des seules études épidémiologiques (Mandel et coll., 2012).

Trois méta-analyses sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides ont été réalisées. La première portait sur 19 études publiées entre 1989 et 1999 (Priyadarshi et coll., 2000). Elle rapportait un *odds ratio* de 1,94 (IC 95 % [1,49-2,53]) mais elle retrouvait une hétérogénéité importante entre les études. Une méta-analyse publiée en 2012 a porté uniquement sur les études de cohorte sur le rôle de l'exposition aux pesticides et de métiers impliquant une exposition aux pesticides (agriculteurs, jardiniers) (Van Maele-Fabry et coll., 2012). Elle a identifié 12 études publiées entre 1985 et 2011 et concluait à une association (risque relatif=1,28 ; IC 95 % [1,03-1,59]) malgré l'existence d'une hétérogénéité importante entre les études (cf. paragraphe « Études de cohorte »). Une autre méta-analyse publiée en 2012 a inclus 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) réalisées jusqu'en novembre 2010 ; le tableau 12.I présentent les caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse est disponible en fin de chapitre (d'après Van der Mark et coll., 2012). La plupart des études incluses dans cette méta-analyse portait sur la maladie de Parkinson, mais trois études concernaient les syndromes parkinsoniens (Engel et coll., 2001 ; Duzcan et coll., 2003 ; Tanner et coll., 2009) : l'article de Engel et coll. (2001) n'a pas été pris en compte dans l'expertise car les critères utilisés pour définir les cas ont conduit à en identifier un grand nombre dont la plupart n'avaient pas la maladie de Parkinson, tandis que qu'on été pris en compte les publications de Duzcan et coll. (2003) et de Tanner et coll. (2009) car d'après les renseignements fournis pas les auteurs la plupart des cas avaient une maladie de Parkinson. Parmi les 46 études de la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012), 40 portaient sur les pesticides sans distinction, tandis que 15 portaient sur les herbicides, 15 sur les insecticides et 9 sur les fongicides. Dans cette étude, un travail important a été réalisé pour identifier les sources potentielles d'hétérogénéité entre les études. C'est donc principalement cette méta-analyse qui sera décrite dans les paragraphes suivants tout en apportant

des éléments de discussion complémentaires sur certains points précis ou sur des études qu'il a semblé intéressant d'individualiser.

Le tableau 12.1 et les figures 12.1 et 12.2 (voir en fin de chapitre) synthétisent respectivement les caractéristiques et les principaux résultats de toutes les études sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides, dans l'ensemble et par grande famille, dont la très grande majorité sont incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012). Un certain nombre d'études n'ont pas été identifiées par cette méta-analyse ou n'ont pas été incluses car publiées après 2010 ; elles sont indiquées par un astérisque. Lorsque des *odds ratio* ou des risques relatifs n'étaient pas disponibles, ils ont été calculés à partir des effectifs disponibles dans les publications. Lorsque des *odds ratio* ou des risques relatifs ajustés étaient disponibles, ils ont été inclus préférentiellement. L'étude de Dhillon et coll. (2008) n'a pas été incluse car les expositions prises en compte sont celles survenues dans l'année précédant l'interrogatoire et, compte tenu de l'inclusion de cas prévalents, elles ne peuvent donc jouer un rôle étiologique. L'étude de Tanner et coll. (2011) dans l'AHS, n'est pas présentée dans les figures car elle ne fournit pas d'estimation de l'*odds ratio* pour l'exposition aux pesticides, aux fongicides, aux herbicides ou aux insecticides, mais seulement pour des produits particuliers. Enfin, les résultats de quelques études dont les participants ont été inclus dans plusieurs publications sont présentés.

Les études écologiques ou semi-écologiques n'ont pas été incluses dans les trois méta-analyses et leurs résultats sont résumés rapidement. Une prévalence plus élevée de la maladie de Parkinson a été observée dans les régions avec une forte utilisation de pesticides au Canada en 1987 (Barbeau et coll., 1987). Au Nebraska (États-Unis), une étude reposant sur des données de mortalité et la consommation de médicaments antiparkinsoniens et des données d'utilisation de pesticides par comté, retrouvait une association entre les ventes d'antiparkinsoniens et différentes activités agricoles comme l'utilisation d'engrais, l'utilisation de pesticides pour désherber ou d'insecticides pour le foin (Strickland et coll., 1996). En Californie, la mortalité liée à la maladie de Parkinson entre 1984 et 1994 était plus élevée dans les régions caractérisées par une forte utilisation de pesticides et une proportion élevée de surface traitée par insecticides (Ritz et Yu, 2000). Dans cinq départements français en 2007, la prévalence de la maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole (MSA) était environ 1,2 fois plus élevée dans les cantons caractérisés par une forte densité en arbres fruitiers et cultures permanentes d'après les données du recensement agricole de 1988 (Moisan et coll., 2011b). À partir des ventes de pesticides (2001) et des hospitalisations entre 1998 et 2005, après ajustement sur l'âge et le sexe, une étude dans le sud de l'Espagne ne retrouvait pas de différence de prévalence en fonction de l'utilisation de pesticides, mais la méthode d'identification des patients rend difficile l'interprétation de cette étude (Parron et coll., 2012).

En s'appuyant sur la méta-analyse de Van der Mark et coll. (2012), les résultats sont analysés dans les paragraphes suivants pour l'exposition aux pesticides considérés dans leur ensemble, puis en fonction des familles d'utilisation (herbicides, insecticides, fongicides) et de quelques substances actives plus précises ; un paragraphe indépendant est consacré à l'*Agricultural Health Study*.

## **Exposition aux pesticides (sans distinction)**

### ***Méta-analyse (Van der Mark et coll. 2012) et études complémentaires***

La plupart des études sur la relation entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson repose sur une méthode sommaire d'évaluation de l'exposition (exposition auto-déclarée, définition binaire de type oui/non) et n'ont pas considéré les familles ou types de produits. Quelques études seulement ont utilisé des méthodes plus détaillées comme des matrices emploi-exposition (Baldi et coll., 2003a et b ; Dick et coll., 2007b) ou l'expertise individuelle des questionnaires d'exposition par des experts (Elbaz et coll., 2009 ; Rugbjerg et coll., 2011). Dans un peu plus de la moitié des études, l'exposition professionnelle et non-professionnelle n'étaient pas distinguées, tandis que d'autres portaient exclusivement sur l'exposition professionnelle. De plus, la grande majorité de ces études n'ont pas porté sur des populations agricoles et le nombre de sujets exposés était généralement faible.

La méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé que le risque de maladie de Parkinson était 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie (van der Mark et coll., 2012). Il existait toutefois une hétérogénéité importante entre les études ( $I^2=63,7$  % ;  $p<0,001$ ). Cette hétérogénéité ne semblait pas liée au type d'exposition puisqu'il n'y avait pas de différence importante entre les études regroupant l'exposition professionnelle et non-professionnelle (OR=1,69 ; IC 95 % [1,38-2,06]) et celles portant uniquement sur l'exposition professionnelle (OR=1,52 ; IC 95 % [1,23-1,89]). L'origine des témoins (hospitaliers, population générale, autres) dans les études cas-témoins, la région d'étude (Amérique du Nord, Europe, autre) ou la prise en compte de facteurs de confusion (analyses multivariées) n'expliquaient pas non plus l'hétérogénéité. Plusieurs études ont notamment pris en compte le tabagisme et/ou la consommation de café et ont retrouvé des associations indépendamment de ces facteurs (Petrovitch et coll., 2002 ; Baldi et coll., 2003a ; Ascherio et coll., 2006 ; Kamel et coll., 2007 ; Dick et coll., 2007b ; Elbaz et coll., 2009). L'*odds ratio* était de 1,67 (IC 95 % [1,43-1,96]) pour les études cas-témoins tandis qu'il était un peu plus faible, quoique non significativement différent mais fondé sur 4 études seulement, pour les études de cohorte (RR=1,39 ; IC 95 % [0,92-2,10]). Le seul facteur qui semblait expliquer une partie de l'hétérogénéité entre les études était la méthode d'évaluation de l'exposition ;

l'*odds ratio* était de 1,50 (IC 95 % [1,26-1,78]) pour les études avec une définition binaire (oui/non) de l'exposition auto-déclarée tandis qu'il était de 1,71 (IC 95 % [1,30-2,25]) pour les études sur l'exposition fréquente aux pesticides (auto-déclarée), et de 2,50 (IC 95 % [1,54-4,05]) pour trois études qui avaient défini l'exposition à partir du codage des métiers et dont les résultats ne dépendaient donc pas des déclarations des participants. Toutefois, ces différences n'étaient pas significatives, en partie à cause du faible nombre d'études avec une méthode d'évaluation plus précise. Ces résultats sont donc en faveur d'une association générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. L'absence de différence en fonction de la prise en compte ou pas de l'exposition non-professionnelle suggère que l'exposition non-professionnelle est également associée à la maladie de Parkinson, ou que, plus vraisemblablement, l'exposition professionnelle représente la principale source d'exposition dans les études qui n'ont pas fait la distinction entre les deux types d'exposition. Les différences des résultats en fonction du type de méthode d'évaluation de l'exposition suggèrent que les méthodes les moins précises pourraient conduire à un biais de classement non-différentiel et qu'il s'agit de l'un des aspects qui pourrait être amélioré dans des études futures.

Une étude cas-témoins canadienne (403 cas, 405 témoins) non comprise dans la méta-analyse car publiée en 2011, a récemment abordé cette question parmi des cas prévalents âgés de 40 à 69 ans au moment de l'étude (Rugbjerg et coll., 2011). Dans cette étude, les *odds ratio* diminuaient lorsque l'exposition était définie par un expert par rapport à une exposition auto-rapportée, sauf pour les expositions liées à l'épandage. À noter que le taux d'acceptation de participation dans cette étude était relativement faible (32 % chez les témoins et 51 % chez les cas).

Dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012), les auteurs ont également réalisé des graphiques en entonnoir et les tests statistiques correspondants (test d' Egger) qui suggèrent que pour les pesticides ( $p=0,057$ ) les études de plus petite taille estimaient les *odds ratios* les plus importants ce qui, d'après les auteurs, pourrait contribuer à surestimer les associations ; les tests correspondants étaient de  $p=0,338$  pour les herbicides,  $p=0,208$  pour les insecticides et de  $p=0,680$  pour les fongicides.

Parmi les études qui reposent sur une évaluation plus détaillée de l'exposition aux pesticides, une étude cas-témoins collaborative réalisée dans cinq pays européens (767 cas, 1 989 témoins) a évalué l'exposition à différents produits chimiques dont les pesticides, d'après une classification à trois modalités (aucune exposition, exposition faible, exposition élevée) en utilisant une matrice emploi-exposition (Dick et coll., 2007b). Bien qu'aucune association avec la maladie de Parkinson ne soit retrouvée quand on considère l'ensemble des sujets exposés par rapport aux non exposés, une association est observée pour les participants dont les intensités d'exposition annuelle aux pesticides sont les plus élevées (OR=1,39 ; IC 95 % [1,021,89]).

En France, une étude cas-témoins (224 cas, 557 témoins), réalisée auprès des affiliés de la MSA et donc fortement exposés aux pesticides, pour laquelle l'exposition aux pesticides a été évaluée en utilisant une procédure en deux étapes (entretiens avec des médecins du travail puis expertise au cas par cas des questionnaires d'exposition), retrouve une association entre la maladie de Parkinson et l'exposition professionnelle aux pesticides (OR=1,7 ; IC 95 % [1,0-2,9]) avec une relation dose-effet en fonction du nombre d'années ou du nombre d'heures d'exposition (Elbaz et coll., 2009).

### **Études de cohorte**

Cinq études de cohorte ont étudié la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides dans leur ensemble (Petrovitch et coll., 2002 ; Baldi et coll., 2003b ; Ascherio et coll., 2006 ; Kamel et coll., 2007 ; Feldman et coll., 2011). Les quatre premières ont été incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) qui a estimé un risque relatif de 1,39 (IC 95 % [0,92-2,10]) ; la dernière étude n'a pas été prise en compte car publiée en 2011. Les principaux résultats de ces études sont résumés ci-dessous. Parmi ces études, n'ont pas été inclus les cohortes ayant identifié les cas de maladie de Parkinson à partir des certificats de décès (Hofmann et coll., 2006 ; Tomenson et coll., 2011), celles qui disposaient uniquement de l'information sur le métier agricole et non sur l'exposition aux pesticides (Tuchsen et Jensen, 2000 ; Li et coll., 2009 ; Kenborg et coll., 2011) ou celles qui n'ont pas distingué les cas de maladie de Parkinson des syndromes parkinsoniens (Engel et coll., 2001) ; ces études ont en revanche été prises en compte dans la méta-analyse de van Maele-Fabry et coll. (2012).

Parmi près de 8 000 hommes japonais à Hawaï, 116 ont développé une maladie de Parkinson au cours d'un suivi de 30 ans (Petrovitch et coll., 2002). L'incidence de la maladie de Parkinson augmentait significativement avec le nombre d'années de travail dans une plantation ; le risque était près de deux fois plus élevé pour les hommes ayant travaillé plus de 20 ans dans une plantation par rapport à ceux n'y ayant pas travaillé. L'exposition aux pesticides a été évaluée 6 ans après le début de l'étude (entre 1971 et 1974). L'incidence de la maladie de Parkinson était 1,6 fois plus élevée chez les participants exposés pendant plus de trois ans aux pesticides par rapport aux non exposés, mais cette relation n'était pas statistiquement significative ( $p=0,10$ ) et il n'existait pas de relation dose-effet en fonction du nombre d'années d'exposition (Petrovitch et coll., 2002).

En France, une matrice emploi-exposition a été utilisée pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides dans l'étude Paquid en Gironde chez 1 507 sujets âgés de 65 ans et plus en 1987 et suivis entre 1992 et 1998 ; 24 cas (10 hommes, 14 femmes) incidents de maladie de Parkinson ont été identifiés au cours du suivi et le risque de développer la maladie de Parkinson

était 5,6 (IC 95 % [1,5-21,6]) fois plus élevé chez les hommes considérés comme ayant été exposés d'après la matrice (Baldi et coll., 2003b), tandis qu'aucune association n'était retrouvée chez les femmes (RR=1,0 ; IC 95 % [0,2-4,8]), après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation et le tabagisme. Cette différence pourrait être expliquée par une faible fréquence de l'utilisation professionnelle de pesticides et/ou une exposition de nature différente chez les femmes.

Une étude de cohorte conduite aux États-Unis parmi plus de 140 000 participants à la *Cancer Prevention Study* (CPS) II *Nutrition Cohort*, a montré une association entre la maladie de Parkinson (413 cas incidents) et l'exposition aux pesticides (professionnelle ou non) avec un risque relatif de 1,8 (IC 95 % [1,3-2,5]). Aucune association n'était retrouvée pour 11 autres expositions, parmi lesquelles l'amiante, les colorants, ou les solvants (Ascherio et coll., 2006).

L'*Agricultural Health Study* (AHS) (cf. paragraphe « *Agricultural Health Study* ») ne retrouvait pas d'augmentation du risque de maladie de Parkinson lorsque les participants exposés aux pesticides étaient comparés aux non exposés (Kamel et coll., 2007). En revanche, elle mettait en évidence une relation entre le risque de maladie de Parkinson incidente et le nombre de jours passés à utiliser des pesticides (préparation et application) avec un risque 2,3 (IC 95 % [1,2-4,5]) fois plus élevé de maladie de Parkinson pour les participants ayant passé le plus grand nombre de jours à utiliser des pesticides. Aucune relation n'était observée pour les cas prévalents.

Seule une étude de cohorte suédoise s'appuyant sur un registre de jumeaux (14 169 hommes, 204 cas incidents) n'a pas retrouvé d'association avec l'exposition aux pesticides déterminée à partir d'une matrice emploi-exposition (OR=0,9 ; IC 95 % [0,5-1,3]) (Feldman et coll., 2011). Toutefois, cette étude présente plusieurs limites : historique professionnel incomplet, évaluation de l'exposition aux pesticides reposant sur la profession exercée vers l'âge de 35 ans qui n'était pas disponible pour environ 25 % des participants, et le diagnostic de maladie de Parkinson défini principalement à partir du codage des causes de décès et d'hospitalisation, alors que la valeur prédictive positive du diagnostic de maladie de Parkinson dans ces bases est de l'ordre de 70 % (Feldman et coll., 2012).

En résumé, d'après la méta-analyse Van der Mark et coll. 2012, le risque de maladie de Parkinson était 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie. L'*odds ratio* n'est pas significativement différent entre les études cas-témoins et les études de cohorte. Si l'évaluation de l'exposition est effectuée à partir du codage des métiers (elle est donc indépendante des déclarations des participants), l'*odds ratio* atteint 2,50 (IC 95 % [1,54-4,05]) pour trois études.

## Exposition aux herbicides

Certaines familles chimiques ou substances actives ont été associées avec la maladie de Parkinson (Brown et coll., 2006 ; van der Mark et coll., 2012). Les études les plus anciennes ont porté sur le rôle des herbicides. La méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) estime un risque de maladie de Parkinson associé à l'exposition aux herbicides de 1,40 (IC 95 % [1,08-1,81]) (van der Mark et coll., 2012). Une étude a été exclue des calculs de cette méta-analyse, car elle rapportait un *odds ratio* pour l'augmentation d'une année d'exposition aux herbicides (Taylor et coll., 1999), tandis que les autres études avaient généralement considéré des expositions cumulées sur l'ensemble de la vie. Il est important de noter que l'exposition à d'autres pesticides, comme les insecticides, n'était pas prise en compte dans certaines de ces études.

Parmi les substances actives, une association entre la maladie de Parkinson et l'exposition au paraquat a été observée dans deux études (Liou et coll., 1997 ; Tanner et coll., 2011), notamment pour de longues périodes d'exposition ( $\geq 20$  ans) (Liou et coll., 1997). Quatre autres études n'ont pas retrouvé d'association avec cette substance (Hertzman et coll., 1994 ; Tanner et coll., 2009 ; Elbaz et coll., 2009 ; Firestone et coll., 2010).

L'exposition au 2,4-D (agricole ou non) a été associée à la maladie de Parkinson dans une étude cas-témoins conduite en Amérique du Nord (Tanner et coll., 2009). Toutefois, parmi les 23 participants (16 cas, 7 témoins) exposés à cette substance, plusieurs étaient également exposés à d'autres pesticides (paraquat, perméthrine) qui étaient associés, mais non significativement, à la maladie de Parkinson. Deux autres études ne mettent pas en évidence d'association avec le 2,4-D (Elbaz et coll., 2009 ; Tanner et coll., 2011).

En résumé, à partir des études incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) on estime que le risque de maladie de Parkinson est 1,40 (IC 95 % [1,08-1,81]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux herbicides. Deux études rapportent une association pour l'exposition au paraquat mais elle n'est pas confirmée dans quatre autres études

## Exposition aux insecticides

Plusieurs études montrent une association entre l'exposition aux insecticides et la maladie de Parkinson et la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé un *odds ratio* de 1,50 (IC 95 % [1,07-2,11]) (van der Mark et coll., 2012).

### *Organochlorés*

Parmi les insecticides, une association avec la famille des organochlorés a été observée dans trois études cas-témoins (Seidler et coll., 1996 ; Hancock et coll.,

2008 ; Elbaz et coll., 2009). En Allemagne, 380 cas de maladie de Parkinson hospitaliers ont été appariés à 379 témoins de voisinage et à 376 témoins régionaux (Seidler et coll., 1996). L'exposition aux pesticides résidentielle et professionnelle était déclarée par les participants ; ils étaient également interrogés sur une liste de produits. Il n'existait pas d'association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur, mais il existait une association avec l'exposition aux herbicides et insecticides plus marquée pour les comparaisons des cas aux témoins régionaux ; il existait également une association significative avec les organochlorés, mais sans relation dose-effet en fonction du nombre d'années d'exposition, qui reposait sur un petit nombre de cas (7) et de témoins (5 de voisinage, 2 régionaux) exposés. Aux États-Unis, une étude a comparé 319 cas à 296 témoins recrutés parmi la fratrie, les parents et les conjoints des cas ; l'exposition aux pesticides professionnelle ou résidentielle était rapportée par les participants (Hancock et coll., 2008). L'*odds ratio* pour l'exposition aux pesticides dans leur ensemble était de 1,8 (IC 95 % [1,2-2,7]) tandis qu'il était de 2,0 (IC 95 % [1,1-3,6]) pour les organochlorés (13 % des cas et 7 % des témoins exposés) et 1,9 (IC 95 % [1,1-3,3]) pour les organophosphorés (17 % des cas et 10 % des témoins exposés), ce qui témoigne de la difficulté à distinguer les associations avec ces deux familles. Dans l'étude cas-témoins menée en France (Elbaz et coll., 2009), auprès d'affiliés de la MSA, il existait, chez les hommes, une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation des insecticides, en particulier les organochlorés (45 % des cas et 36 % des témoins exposés) avec un *odds ratio* de 1,9 ; IC 95 % [1,1-3,5]. Cette association était caractérisée par une relation dose-effet avec un risque d'autant plus important que le nombre d'années d'utilisation d'organochlorés était élevé.

Une première analyse des données de l'AHS, réalisée en 2007 à partir de 83 cas prévalents et 78 cas incidents ne retrouvait pas d'association significative pour 7 organochlorés. L'exposition au lindane était associée, uniquement pour les cas incidents, à un *odds ratio* de 1,4 (IC 95 % [0,8-2,5]) considéré comme élevé par les auteurs, tandis que l'*odds ratio* était de 1,0 (IC 95 % [0,5-1,9]) pour les cas prévalents (Kamel et coll., 2007). Dans une deuxième analyse des données de l'AHS réalisée en 2011 à partir de 110 cas prévalents, il n'existait pas d'association pour le DDT et l'aldrine, tandis que l'*odds ratio* était de 1,6 (IC 95 % [0,7-3,3]) pour la dieldrine en considérant l'ensemble des sujets, de 1,8 (IC 95 % [0,8-4,0]) chez les hommes et de 2,5 (IC 95 % [0,9-6,8]) pour ceux exposés le plus longtemps (Tanner et coll., 2011). En Finlande, il n'existait pas d'association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation de DDT (OR=1,04 ; IC 95 % [0,68-1,60]), mais le contexte d'exposition n'était pas précisé (Kuopio et coll., 1999b). Dans une étude canadienne, après confirmation de l'exposition par un hygiéniste, l'*odds ratio* associé aux organochlorés était de 0,62 (IC 95 % [0,19-2,00]) mais seuls 6 cas et 6 témoins étaient exposés (Rugbjerg et coll., 2011).

Quelques études ont utilisé des dosages biologiques pour évaluer l'exposition aux insecticides organochlorés. Dans une étude menée au Texas, une concentration

significativement plus élevée de bêta-hexachlorocyclohexane ( $\beta$ -HCH) a été mesurée dans le sérum de 50 patients parkinsoniens par rapport à 43 témoins et 20 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, tandis qu'il n'existait pas de différence pour la concentration sérique de p,p'-DDE (Richardson et coll., 2009). Les mêmes auteurs ont confirmé ces résultats sur un échantillon de plus grande taille (149 cas, 134 témoins) : l'augmentation d'un ng de  $\beta$ -HCH / mg de cholestérol était associée à un *odds ratio* de 1,03 (IC 95 % [1,00-1,07]) (Richardson et coll., 2011). Une association avec la concentration de  $\beta$ -HCH a également été rapportée aux îles Féroé parmi 79 cas et 154 témoins (Petersen et coll., 2008). Dans une étude *post-mortem*, une quantité plus importante de dieldrine et de lindane ( $\beta$ -HCH) a été détectée dans la substance noire de 10 patients parkinsoniens que dans celle des témoins ou des patients atteints de maladie d'Alzheimer, tandis qu'il n'y avait pas de différence significative pour d'autres polluants persistants (p,p'-DDE ou l'hexachlorobenzène, HCB) (Corrigan et coll., 2000). Deux autres études ont retrouvé des concentrations plus importantes de dieldrine dans le cerveau de patients parkinsoniens par rapport à des témoins (Fleming et coll., 1994 ; Corrigan et coll., 1998) ou des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Fleming et coll., 1994). Rappelons que dans toutes ces études, les niveaux mesurés peuvent être le marqueur de l'exposition à l'ensemble des pesticides, puisqu'il s'agit de la seule famille qui peut être mesurée des années après l'exposition (Hatcher et coll., 2008). Il est à noter qu'aucune de ces études, en particulier celles réalisées à partir de dosages plasmatiques, n'a pris en compte la perte de poids des patients parkinsoniens comme facteur de confusion potentiel, or le relargage dans la circulation des organochlorés accumulés dans la graisse lié à l'amaigrissement pourrait conduire à surestimer les différences entre cas et témoins.

Une seule étude cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise avec un suivi de plus 30 ans a mesuré les organochlorés dans le sang prélevé à l'inclusion dans l'étude chez 101 cas incidents (et donc avant le début de la maladie) qui ont été appariés à 349 témoins. L'augmentation de la concentration plasmatique de la dieldrine mesurée à l'inclusion (1966-1972) était associée à une augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson au cours du suivi, tandis qu'il n'existait pas d'association avec d'autres organochlorés ( $\beta$ -HCH, p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB) (Weisskopf et coll., 2010). L'*odds ratio* associé à l'augmentation d'une étendue inter-quartile (28,2 ng/g de lipides) de la dieldrine était à la limite de la significativité dans l'ensemble (OR=1,28 ; IC 95 % [0,97-1,69]), mais il augmentait chez les non-fumeurs (OR=1,95 ; IC 95 % [1,26-3,02]), (ce que les auteurs interprétaient comme un possible biais de confusion résiduel lié au tabac), chez les patients dont l'âge de début de la maladie de Parkinson était supérieur à 66 ans (OR=1,69 ; IC 95 % [1,19-2,39]), et qui étaient aussi non-fumeurs (OR=2,55 ; IC 95 % [1,48-4,39]). Les auteurs précisait qu'en Finlande à cette période, l'exposition aux organochlorés était essentiellement d'origine non agricole (utilisation domestique, dans les entrepôts et dans les refuges pour animaux).

La famille chimique des insecticides organophosphorés a également été étudiée avec des résultats contradictoires (Firestone et coll., 2005 ; Hancock et coll., 2008 ; Elbaz et coll., 2009). Toutefois, il est souvent difficile de distinguer l'effet de l'exposition aux organochlorés de celui de l'exposition aux organophosphorés car, compte tenu des longues périodes d'exposition, il est fréquent que les mêmes travailleurs aient été exposés aux deux types de pesticides.

En résumé, la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) a estimé un *odds ratio* de 1,50 (IC 95 % [1,07-2,11]) pour les insecticides. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés. L'étude cas-témoins menée en France auprès d'affiliés de la MSA, rapporte un *odds ratio* de 1,9 (IC 95 % [1,1-3,5]) pour cette famille de produits. Le risque était d'autant plus important que le nombre d'années d'utilisation d'organochlorés était élevé.

### Exposition aux fongicides

Seules neuf études ont évalué l'exposition à cette catégorie de produits et les fongicides ne semblent pas fortement associés à la maladie de Parkinson puisque aucune association n'a été retrouvée dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012) (OR=0,99 ; IC 95 % [0,71-1,40]). Bien que l'étude conduite parmi les affiliés de la MSA retrouvait chez les hommes une association entre la maladie de Parkinson et les dithiocarbamates, cette association ne persistait pas après prise en compte de l'exposition à d'autres pesticides (Elbaz et coll., 2009).

Une étude suédoise s'est intéressée à un groupe de 284 travailleurs de l'industrie du papier exposés à un fongicide (diphényl) qui imprégnait le papier entre 1954 et 1970. Le diagnostic de maladie de Parkinson a été confirmé par un neurologue pour 5 travailleurs et la prévalence était 5,6 (IC 95 % [1,8-13,0]) fois plus élevée qu'attendue par rapport à la prévalence en Suède (Wastensson et coll., 2006).

En résumé, bien que la méta-analyse ne retrouve pas d'association (*odds ratio* = 0,99), les études disponibles sont insuffisantes pour permettre de conclure à l'absence d'association avec les fongicides.

### Exposition aux matières actives dans l'*Agricultural Health Study*

Dans l'AHS, les résultats de deux études sur la maladie de Parkinson sont disponibles. Dans une première étude publiée en 2007 (Kamel et coll., 2007), les auteurs avaient identifié, à partir d'un diagnostic auto-déclaré de maladie

de Parkinson, 83 cas prévalents à l'inclusion (1993-1997) et 78 cas incidents à la fin du suivi (1999-2003). Leur diagnostic n'avait pas été validé par un examen neurologique standardisé. L'exposition des cas a été comparée à celle des participants sans maladie de Parkinson (79 557 à l'inclusion et 55 931 à la fin du suivi). Il existait un risque augmenté de maladie de Parkinson incidente pour les participants qui avaient utilisé des pesticides le plus longtemps, tandis qu'il n'existait aucune association pour les cas prévalents (cf. paragraphe « Exposition aux pesticides (sans distinction) »). Les auteurs étudiaient également l'exposition à 43 pesticides spécifiques avec au moins 4 cas exposés et retrouvaient des *odds ratio* considérés comme élevés ( $\geq 1,4$ ) pour certains produits, mais avec des différences entre les cas prévalents (pendiméthaline, paraquat, cyanazine) et incidents (dicamba, trifluralin, 2,4,5-T, butylate, lindane, phorate, chlorothalonil, benomyl) sans explication évidente. Le nombre de cas et témoins exposés était toutefois relativement faible dans chacun des groupes, ce qui pourrait contribuer à expliquer des résultats peu robustes pour les analyses par type de pesticides. Cette étude est la seule à avoir utilisé dans le cadre de la maladie de Parkinson un modèle de régression logistique hiérarchique. Il s'agit d'une méthode statistique permettant d'inclure dans le même modèle de nombreuses variables, en particulier lorsqu'elles sont corrélées (Momoli et coll., 2010). L'intérêt de cette approche dans le cadre des études sur les pesticides mériterait d'être étudié plus en détail.

Une deuxième analyse publiée en 2011 a pris en considération l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie de Parkinson définis *a priori* (stress oxydant, inhibition du complexe I mitochondrial). Ainsi 31 pesticides relevant de ces mécanismes ont été identifiés à partir d'une revue de la littérature et de bases de données toxicologiques. Dix-huit pesticides auxquels plus de 10 participants étaient exposés ont été retenus pour les analyses (Tanner et coll., 2011). Dans cette étude, le diagnostic auto-déclaré de maladie de Parkinson a été confirmé par un neurologue et 110 cas prévalents de maladie de Parkinson ont été identifiés et appariés à 358 témoins. Un risque 2,0 (IC 95 % [1,2-3,6]) fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 (IC 95 % [1,0-2,8]) fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. De plus, dans chacun de ces deux groupes, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat (OR=2,5 ; IC 95 % [1,4-4,7]) et la roténone (OR=2,5 ; IC 95 % [1,3-4,7]) respectivement. Il existait une relation dose-effet en fonction du nombre de jours cumulés pour le paraquat mais pas pour la roténone. La roténone est un insecticide dérivé de substances naturelles, autorisé en France pour certaines cultures jusqu'en 2011 et aussi utilisé en agriculture biologique et pour des usages domestiques et le jardinage. Peu d'études épidémiologiques disposent de données sur la relation entre l'exposition à la roténone et la maladie de Parkinson et leurs résultats sont difficiles à interpréter en raison du petit nombre de sujets exposés (Kamel et

coll., 2007 ; Dhillon et coll., 2008 ; Tanner et coll., 2009). Par ailleurs, cette molécule a été utilisée pour créer un modèle animal de maladie de Parkinson (cf. chapitre « Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides »).

En résumé, d'après les analyses réalisées dans le cadre de l'*Agricultural Health Study*, un risque deux fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial (deux mécanismes impliqués dans la maladie de Parkinson). Dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat (OR=2,5 IC 95 % [1,4-4,7]) et la roténone (OR=2,5 IC 95 % [1,3-4,7]) respectivement.

## Exposition non professionnelle aux pesticides

L'évaluation de l'exposition non professionnelle aux pesticides est difficile et peu de travaux ont pu étudier la relation entre ce type d'exposition et la maladie de Parkinson. Une étude cas-témoins conduite entre 1994 et 1995 dans le nord de la Californie a montré une association entre la maladie de Parkinson et l'utilisation d'herbicides ou d'insecticides dans le cadre du jardinage (Stephenson, 2000). Une étude cas-témoins plus récente, également menée en Californie, a évalué l'exposition environnementale aux pesticides en combinant les lieux de résidence et de travail avec un registre d'utilisation de pesticides, grâce à des SIG (Système d'Information Géographique) (Costello et coll., 2009). La région de l'étude (*Central Valley of California*) est une région agricole et la majorité des traitements est réalisée par voie aérienne. L'exposition environnementale aux pesticides a été définie à partir de l'ensemble des traitements pesticides réalisés chaque année dans un rayon de 500 mètres autour du lieu d'habitation. Les participants exposés à la fois au paraquat et au manèbe (fongicide) avaient un risque 1,75 fois plus élevé de maladie de Parkinson par rapport aux participants non exposés, tandis qu'il n'existait pas d'association en cas d'exposition à un seul des deux produits. Les mêmes auteurs ont récemment rapporté une association entre la maladie de Parkinson et la coexposition au paraquat, manèbe et zirame (fongicide dithiocarbamate pouvant inhiber une enzyme du complexe protéasome-ubiquitine), avec une association plus forte pour les expositions à proximité du lieu de travail que pour celles à proximité du domicile (Wang et coll., 2011). Ces résultats suggèrent la possibilité d'effets synergiques dans le cadre de la neurotoxicité liée aux pesticides.

À notre connaissance, aucune étude n'a étudié la relation entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la maladie de Parkinson. Une étude cas-témoins conduite dans les îles Féroé, où la prévalence de la maladie de

Parkinson est élevée, a retrouvé une association entre cette pathologie et la consommation de viande de baleine (Petersen et coll., 2008). Les auteurs de cette étude évoquent la bioaccumulation de substances neurotoxiques, comme les polychlorobiphényles (PCB) chez la baleine, pour expliquer cette association. Le même phénomène pourrait être évoqué pour certains pesticides comme les organochlorés. Deux études de cohorte ont rapporté une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les hommes ayant une forte consommation de produits laitiers (Park et coll., 2005 ; Chen et coll., 2007). Parmi les hypothèses avancées, la contamination des produits laitiers par certains pesticides a été émise mais elle reste à confirmer.

De même, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le lien entre des expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et la maladie de Parkinson.

### **Autres variables liées à l'habitat rural ou au métier d'agriculteur**

D'autres variables comme le fait d'habiter en zone rurale ou le métier d'agriculteur ont été associées avec la maladie de Parkinson. Une méta-analyse réalisée en 2001 et incluant 16 études estimait que les patients parkinsoniens déclaraient plus souvent avoir vécu en zone rurale que les témoins (OR=1,56 ; IC 95 % [1,17-2,07]) (Priyadarshi et coll., 2001).

De nombreuses études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur. Une méta-analyse de 12 études cas-témoins a estimé que les participants parkinsoniens travaillaient plus souvent dans une exploitation agricole que les témoins (OR=1,42 ; IC 95 % [1,05-1,91]) (Priyadarshi et coll., 2001). Des études postérieures à cette méta-analyse retrouvent une association similaire (Elbaz et coll., 2009 ; Tanner et coll., 2009 ; Rugbjerg et coll., 2011). Certains travaux agricoles précis ont été associés à la maladie de Parkinson : les grandes cultures ou cultures céréalières (Semchuk et coll., 1992), l'élevage (Lee et coll., 2002 ; Vlajinac et coll., 2010), l'horticulture (Tuchsen et Jensen, 2000) ou les cultures fruitières ou légumières (Hertzman et coll., 1990 ; Vlajinac et coll., 2010). Dans une étude, le travail agricole et l'exposition aux pesticides étaient des facteurs de risque indépendants de maladie de Parkinson (Gorell et coll., 1998), tandis que dans une autre, l'association entre la maladie de Parkinson et le métier agricole était expliquée par l'exposition professionnelle aux pesticides (Liou et coll., 1997) et, qu'à l'inverse, dans une étude canadienne, la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides diminuait après ajustement sur le métier d'agriculteur qui lui restait significativement associé à la maladie (Rugbjerg et coll., 2011) ; les auteurs de cette étude interprétaient ce résultat comme en faveur du rôle d'un facteur présent dans le milieu agricole et distinct des pesticides.

La consommation d'eau issue de puits privés a également été associée à la maladie de Parkinson dans six études cas-témoins (Priyadarshi et coll., 2001). Une étude cas-témoins conduite en Californie a identifié les puits potentiellement contaminés par des pesticides après des applications agricoles à l'aide d'un SIG et a retrouvé une association avec la maladie de Parkinson, indépendante de l'exposition environnementale ou professionnelle aux pesticides (Gatto et coll., 2009).

L'exposition aux pesticides pourrait être un marqueur d'une autre exposition présente en milieu rural (biais de confusion). Par exemple, un inhibiteur naturel du protéasome synthétisé par des bactéries du sol (l'époxomicine) a été utilisé pour générer un modèle animal de maladie de Parkinson (McNaught et coll., 2004), mais ce modèle n'a pas été répliqué de manière satisfaisante dans plusieurs autres laboratoires (Bove et coll., 2006 ; Schapira et coll., 2006 ; Kordower et coll., 2006 ; Manning-Bog et coll., 2006 ; Zeng et coll., 2006). Une étude plus récente suggère qu'une bactérie du sol (*Streptomyces venezuelae*) produit un métabolite pouvant perturber le fonctionnement du protéasome et entraînerait ainsi une perte des neurones dopaminergiques chez le nématode (*Caenorhabditis elegans*) (Caldwell et coll., 2009). Ces résultats doivent être approfondis, en particulier par l'étude de la relation entre les caractéristiques agricoles, l'utilisation de pesticides et la présence de ces bactéries.

En résumé, de nombreuses études ont retrouvé une association entre la maladie de Parkinson et le métier d'agriculteur. Des travaux agricoles précis ont été évoqués (grandes cultures ou cultures céréalières, élevage, horticulture, cultures fruitières ou légumières...). Concernant, l'exposition non-professionnelle aux pesticides, des résultats obtenus en Californie grâce à un registre d'utilisation des pesticides et des systèmes d'information géographiques sont en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les personnes vivant ou travaillant à proximité de champs traités par pesticides, le plus souvent par voie aérienne. Cette étude suggère également la possibilité d'effets synergiques des pesticides. Enfin, il faut souligner, l'absence de connaissance sur le lien entre des expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et le risque ultérieur de maladie de Parkinson.

## Interactions gène-environnement

Toutes les personnes exposées aux pesticides ne développent pas la maladie de Parkinson et des facteurs comme la durée ou l'intensité de l'exposition peuvent jouer un rôle. Il est également possible que la susceptibilité génétique intervienne comme facteur modulateur (Lecouteur et coll., 1999). En effet, des polymorphismes de certains gènes pourraient expliquer une susceptibilité particulière aux facteurs environnementaux (interaction gène-environnement),

d'autant plus qu'un grand nombre de protéines intervient dans le métabolisme et le transport des pesticides (Hodgson, 2001 et 2003).

Quelques études se sont intéressées à cette question et ont montré que des polymorphismes génétiques de certains gènes impliqués dans le métabolisme ou le transport des xénobiotiques (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*) pourraient modifier l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (Menegon et coll., 1998 ; Elbaz et coll., 2004 ; Manthripragada et coll., 2010 ; Dutheil et coll., 2010). Toutefois, ces résultats n'ont pas toujours été répliqués (Dick et coll., 2007). Le séquençage du génome humain et le développement des études pangénomiques rendent maintenant possibles des études à plus large échelle. Même si celles-ci présentent un certain nombre de difficultés méthodologiques, elles permettront d'aborder la question des interactions gène-environnement dans le futur. Au-delà de l'intérêt des résultats de ces études pour la compréhension des mécanismes impliqués dans la cause de la maladie de Parkinson, ces approches posent néanmoins des questions éthiques qui nécessitent d'être discutées (Kaye et coll., 2010).

En résumé, quelques études ont exploré l'hypothèse d'interactions gènes-pesticides. Certaines d'entre elles ont rapporté des résultats préliminaires qui restent à répliquer à plus grande échelle sur l'implication potentielle de certains polymorphismes (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*).

**En conclusion**, de nombreuses études ont mis en évidence un lien générique entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson et certaines d'entre elles ont retrouvé une relation dose-effet. D'après la méta-analyse la plus récente, (2012) un excès de risque significatif de 62 % est rapporté chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie. Les études épidémiologiques sont en faveur d'une association avec la maladie de Parkinson pour les insecticides et les herbicides ; peu d'études ont porté sur les fongicides et des études complémentaires sur cette catégorie de produits sont nécessaires. Le rôle de substances actives spécifiques est moins bien connu, mais leur étude est complexe en raison des longues périodes d'exposition et de la multiplicité des produits utilisés et des mélanges de produits. Parmi les herbicides, certaines études ont retrouvé une association avec le paraquat ou le 2,4-D, mais ces résultats n'ont pas toujours été confirmés. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés.

L'exposition des agriculteurs à de multiples substances actives complique considérablement l'analyse des études épidémiologiques. L'amélioration des connaissances toxicologiques sur les effets des pesticides et de la compréhension des mécanismes impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques pourrait permettre d'identifier des produits à étudier de manière plus spécifique. Des analyses réalisées dans le cadre de l'*Agricultural Health Study* ont

pris en considération l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie de Parkinson. Un risque deux fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. De plus, dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat et la roténone respectivement.

Peu d'études rapportent des résultats séparément chez les hommes et chez les femmes, or les différences de niveau d'exposition en fonction du sexe nécessitent de pouvoir distinguer ces deux groupes. Le rôle de l'exposition en fonction de l'âge de début de la maladie mérite également d'être étudié. Quelques études récentes ont rapporté des résultats préliminaires qui restent à répliquer à plus grande échelle sur l'implication potentielle de certains polymorphismes (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*).

Peu d'études de cohorte sont disponibles et elles nécessiteraient d'être développées, mais la fréquence de la maladie implique de suivre des cohortes de très grande taille pendant de nombreuses années avant d'identifier un nombre suffisant de cas. La qualité du diagnostic apparaît également comme un élément important. D'après la méta-analyse de 2012 regroupant la plupart des études disponibles, de nombreuses études ont été réalisées en Amérique du Nord et en Europe tandis que moins d'études sont disponibles dans d'autres régions du monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Cette méta-analyse a identifié l'existence d'une hétérogénéité importante entre les études qui pourrait être expliquée, au moins en partie, par des différences dans les méthodes d'évaluation de l'exposition. L'amélioration des méthodes d'évaluation de l'exposition aux pesticides apparaît comme un aspect important pour les études à mener dans le futur. Le type d'agriculture, les produits autorisés, les quantités utilisées et les modes d'épandage varient fortement entre les pays et en fonction du temps, ce qui pourrait également contribuer à expliquer certaines des différences entre les études réalisées dans des contextes dissemblables.

## BIBLIOGRAPHIE

AQUILONIUS SM, HARTVIG P. A Swedish county with unexpectedly high utilization of anti-parkinsonian drugs. *Acta Neurol Scand* 1986, **74** : 379-382

ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNAN MA, KAWACHI I, COLDITZ GA, et coll. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001, **50** : 56-63

ASCHERIO A, CHEN H, WEISSKOPF MG, O'REILLY EJ, MCCULLOUGH ML, et coll. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006, **60** : 197-203

ASSURANCE MALADIE (CNAMTS - DSES). Données statistiques affection de longue durée (ALD) - Fréquence des ALD au 31/12/2008. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2008.php> 2008

BALDERESCHI M, DICARLO A, VANNI P, GHETTI A, CARBONIN P, et coll. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand*, 2003, **108** : 239-44

BALDI I, CANTAGREL A, LEBAILLY P, TISON F, DUBROCA B, et coll. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 2003a, **22** : 305-310

BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMEDBRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, et coll. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003b, **157** : 409-414

BALLARD CG, JONES EL. CSF alpha-synuclein as a diagnostic biomarker for Parkinson disease and related dementias. *Neurology* 2010, **75** : 1760-1761

BARBEAU A, ROY M, BERNIER G, CAMPANELLA G, PARIS S. Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci* 1987, **14** : 36-41

BEHARI M, SRIVASTAVA AK, DAS RR, PANDEY RM. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci* 2001, **190** : 49-55

BERRY C, LA VECCHIA C, NICOTERA P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ* 2010, **17** : 1115-1125

BERTIN N, CHANTELOU M, VALLIER N, WEILL A, FENDER P, et coll. The prevalence of Parkinson's disease and its cost to the French national health fund in metropolitan France in 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2005, **36** : 113-122

BEYER MK, HERLOFSON K, ARSLAND D, LARSEN JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001, **103** : 7-11

BOVE J, ZHOU C, JACKSON-LEWIS V, TAYLOR J, CHU Y, et coll. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol* 2006, **60** : 260-264.

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999, **52** : 1214-1220

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997, **49** : 1284-1288

BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, ROCCA WA. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000, **15** : 819-825

BRAAK H, DE VOS RA, BOHL J, DEL TK. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006, **396** : 67-72

- BRANDT-CHRISTENSEN M, KVIST K, NILSSON FM, ANDERSEN PK, KESSING LV. Use of antiparkinsonian drugs in Denmark: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. *Mov Disord* 2006, **21** : 1221-1225
- BRIGHINA L, FRIGERIO R, SCHNEIDER NK, LESNICK TG, DE AM, et coll. Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease : a case-control study. *Neurology* 2008, **70** : 1461-1469
- BRONSTEIN J, CARVEY P, CHEN H, CORY-SLECHTA D, DIMONTE D, et coll. Meeting Report: Consensus Statement-Parkinson's Disease and the Environment: Collaborative on Health and the Environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) Conference 26-28 June 2007. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 117-121
- BROWN TP, RUMSBY PC, CAPLETON AC, RUSHTON L, LEVY LS. Pesticides and Parkinson's disease-is there a link? *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 156-164
- BUTTERFIELD PG, VALANIS BG, SPENCER PS, LINDEMAN CA, NUTT JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 1993, **43** : 1150-1158
- CALDWELL KA, TUCCI ML, ARMAGOST J, HODGES TW, CHEN J, et coll. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One* 2009, **4** : e7227
- CHAN DK, WOO J, HO SC, PANG CP, LAW LK, et coll. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 781-784
- CHATURVEDI S, OSTBYE T, STOESSL AJ, MERSKEY H, HACHINSKI V. Environmental exposures in elderly Canadians with Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1995, **22** : 232-234
- CHAUDHURI KR, HEALY DG, SCHAPIRA AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 235-245
- CHEN H, ZHANG SM, HERNAN MA, WILLETT WC, ASCHERIO A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003, **53** : 676-679
- CHEN H, O'REILLY E, MCCULLOUGH ML, RODRIGUEZ C, SCHWARZSCHILD MA, et coll. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 998-1006
- CHEN H, HUANG X, GUO X, MAILMAN RB, PARK Y, et coll. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010, **74** : 884
- CHIO A, MAGNANI C, SCHIFFER D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: Comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov Disord* 1998, **13** : 400-405
- CORRIGAN FM, MURRAY L, WYATT CL, SHORE RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998, **150** : 339-342
- CORRIGAN FM, WIENBURG CL, SHORERF, DANIEL SE, MANN D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A* 2000, **59** : 229-234
- CORY-SLECHTA DA, THIRUCHELVAM M, BARLOW BK, RICHFIELD EK. Developmental pesticide models of the Parkinson disease phenotype. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1263-1270

- COSTA J, LUNET N, SANTOS C, SANTOS J, VAZ-CARNEIRO A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis* 2010, **20** Suppl 1 : S221-S238
- COSTELLO S, COCKBURN M, BRONSTEIN J, ZHANG X, RITZ B. Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *Am J Epidemiol* 2009, **169** : 919-926
- D'AMELIO M, RAGONESE P, MORGANTE L, REGGIO A, CALLARI G, et coll. Long-term survival of Parkinson's disease A population-based study. *J Neurol* 2006, **253** : 33-37
- DAS K, GHOSH M, NAG C, NANDY SP, BANERJEE M, et coll. Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2011, **8** : 345-351
- DE PALMA G, MOZZONI P, MUTTI A, CALZETTI S, NEGROTTI A. Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Lancet* 1998, **352** : 1986-1987
- DE PEDRO-CUESTA J, ROSENQVIST U. Tracers for paralysis agitans in epidemiological research. I. Analysis of swedish drug-use registers and tracer selection. *Neuroepidemiology* 1984, **3** : 82-96
- DE PEDRO-CUESTA J, ROSENQVIST U. Tracers for paralysis agitans in epidemiological research. III. Refinement of the model for estimation of the prevalence of the disease. *Neuroepidemiology* 1985, **4** : 161-175
- DERIJK MC, ROCCA WA, ANDERSON DW, MELCON MO, BRETILER MM, et coll. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997a, **48** : 1277-1281
- DERIJK MC, TZOURIO C, BRETILER MMB, DARTIGUES JF, AMADUCCIL, et coll. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997b, **62** : 10-15
- DHILLON AS, TARBUTTON GL, LEVIN JL, PLOTKIN GM, LOWRY LK, et coll. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine* 2008, **13** : 37-48
- DICK FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull* 2006, **79-80** : 219-231
- DICK FD, DE PALMA G, AHMADI A, OSBORNE A, SCOTT NW, et coll. Gene-environment interactions in parkinsonism and Parkinson's disease: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007a, **64** : 673-680
- DICK FD, DE PALMA G, AHMADI A, SCOTT NW, PRESCOTT GJ, et coll. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med* 2007b, **64** : 666-672
- DONG JQ, ZHANG ZX, ZHANG KL. Parkinson's disease and smoking : an integral part of PD's etiological study. *Biomed Environ Sci* 2003, **16** : 173-179
- DUTHEIL F, BEAUNE P, TZOURIO C, LORIOT MA, ELBAZ A. Interaction Between ABCB1 and Professional Exposure to Organochlorine Insecticides in Parkinson Disease. *Archives of Neurology* 2010, **67** : 739-745

DUZCAN F, ZENCIR M, OZDEMIR F, CETIN GO, BAGCI H, et coll. Familial influence on parkinsonism in a rural area of Turkey (Kizilcaboluk-Denizli) : A community-based case-control study. *Mov Disord* 2003, **18** : 799-804

ELBAZ A, BOWER JH, MARAGANORE DM, MCDONNELL SK, PETERSON BJ, et coll. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 25-31

ELBAZ A, BOWER JH, PETERSON BJ, MARAGANORE D, MCDONNELL SK, et coll. Survival study of Parkinson Disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003, **60** : 91-96

ELBAZ A, LEVECQUE C, CLAVEL J, VIDAL JS, RICHARD F, et coll. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **55** : 430-434

ELBAZ A, CLAVEL J, RATHOUZ PJ, MOISAN F, GALANAUD JP, et coll. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2009, **66** : 494-504

ENGEL LS, CHECKOWAY H, KEIFER MC, SEIXAS NS, LONGSTRETH WT, et coll. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Medicine* 2001, **58** : 582-589

ERREA JM, ARA JR, AIBAR C, DEPEDROCUESTA J. Prevalence of Parkinson's disease in Lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999, **14** : 596-604

FALL PA, FREDRIKSON M, AXELSON O, GRANERUS AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease : A case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999, **14** : 28-37

FELDMAN AL, JOHANSSON AL, NISE G, GATZ M, PEDERSEN NL, et coll. Occupational exposure in Parkinsonian disorders: A 43-year prospective cohort study in men. *Parkinsonism Relat Disord* 2011, **17** : 677-682

FELDMAN AL, JOHANSSON AL, GATZ M, FLENSBURG M, PETZINGER GM, et coll. Accuracy and sensitivity of Parkinsonian disorder diagnoses in two Swedish national health registers. *Neuroepidemiology* 2012, **38** : 186-193

FIRESTONE JA, SMITH-WELLER T, FRANKLIN G, SWANSON P, LONGSTRETH WT, JR., et coll. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 2005, **62** : 91-95

FIRESTONE JA, LUNDIN JI, POWERS KM, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, et coll. Occupational factors and risk of Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2010, **53** : 217-223

FLEMING L, MANN JB, BEAN J, BRIGGLE T, SANCHEZ-RAMOS JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994, **36** : 100-103

FONG CS, WU RM, SHIEH JC, CHAO YT, FU YP, et coll. Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2007, **378** : 136-141

FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J, et coll. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996, **379** : 733-736

FREIRE C, KOIFMAN S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011>

FRIGERIO R, SANFT KR, GROSSARDT BR, PETERSON BJ, ELBAZ A, et coll. Chemical exposures and Parkinson's disease : a population-based case-control study. *Mov Disord* 2006, **21** : 1688-1692

GATTO NM, COCKBURN M, BRONSTEIN J, MANTHRIPRAGADA AD, RITZ B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1912-1918

GOLBE LI, FARRELL TM, DAVIS PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990, **5** : 66-70

GOLDACRE MJ, DUNCAN M, GRIFFITH M, TURNER MR. Trends in death certification for multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease and epilepsy in English populations 1979-2006. *J Neurol* 2010, **257** : 706-715

GORELL JM, JOHNSON CC, RYBICKI BA, PETERSON EL, RICHARDSON RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998, **50** : 1346-1350

HANCOCK DB, MARTIN ER, MAYHEW GM, STAJICH JM, JEWETT R, et coll. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: A family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008, **8** : 6

HARDY J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron* 2010, **68** : 201-206

HATCHER JM, DELEA KC, RICHARDSON JR, PENNELL KD, MILLER GW. Disruption of dopamine transport by DDT and its metabolites. *Neurotoxicology* 2008, **29** : 682-690

HAWKES CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008, **23** : 1799-1807

HERISHANU YO, MEDVEDOVSKI M, GOLDSMITH JR, KORDYSH E. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci* 2001, **28** : 144-147

HERLOFSON K, LIE SA, ARSLAND D, LARSEN JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 2004, **62** : 937-942

HERNAN MA, TAKKOUCHE B, CAAMANOISORNA F, GESTALOTERO JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002, **52** : 276-284

HERTZMAN C, WIENS M, BOWERING D, SNOW B, CALNE D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med* 1990, **17** : 349-355

HERTZMAN C, WIENS M, SNOW B, KELLY S, CALNE D. A case-control study of Parkinson's disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord* 1994, **9** : 69-75

HO SC, WOO J, LEE CM. Epidemiologic study of Parkinson's disease in Hong Kong. *Neurology* 1989, **39** : 1314-1318

HODGSON E. In vitro human phase I metabolism of xenobiotics I: pesticides and related chemicals used in agriculture and public health, September 2001. *J Biochem Mol Toxicol* 2001, **15** : 296-299

- HODGSON E. In vitro human phase I metabolism of xenobiotics I: pesticides and related chemicals used in agriculture and public health, May 2003. *J Biochem Mol Toxicol* 2003, **17** : 201-206
- HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328
- HONG DP, FINK AL, UVERSKY VN. Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation? *Biochim Biophys Acta* 2009, **1794** : 282-290
- HUBBLE JP, CAO T, HASSANEIN RE, NEUBERGER JS, KOLLER WC. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993, **43** : 1693-1697
- HUGHES AJ, DANIEL SE, LEES AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001, **57** : 1497-1499
- HUGHES AJ, DANIEL SE, BENSLOMO Y, LEES AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002, **125** : 861-870
- JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MATEO D, GIMENEZ-ROLDAN S. Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease : a case-control study in the Madrid area. *Mov Disord* 1992, **7** : 149-152
- KAMEL F, TANNER C, UMBACH D, HOPPIN J, ALAVANJA M, et coll. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 364-374
- KAYE J, BODDINGTON P, DE VJ, HAWKINS N, MELHAM K. Ethical implications of the use of whole genome methods in medical research. *Eur J Hum Genet* 2010, **18** : 398-403
- KENBORG L, LASSEN CF, LANDER F, OLSEN JH. Parkinson's disease among gardeners exposed to pesticides - a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2011, doi: 10.5271/sjweh.3176
- KOLLER W, VETERE-OVERFIELD B, GRAY C, ALEXANDER C, CHINT, et coll. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990, **40** : 1218-1221
- KORDOWER JH, KANAAN NM, CHU Y, SURESH BR, STANSELL J, III, et coll. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol* 2006, **60** : 264-268
- KUOPIO AM, MARTTILA RJ, HELENIUS H, RINNE UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999a, **52** : 302-308
- KUOPIO AM, MARTTILA RJ, HELENIUS H, RINNE UK. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999b, **14** : 928-939
- LAI BC, SCHULZER M, MARION S, TESCHKE K, TSUI JK. The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. *Parkinsonism Relat Disord* 2003, **9** : 233-238
- LANGSTON JW, BALLARD P, TETRUD JW, IRWIN I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983, **219** : 979-980

LECOUTEUR DG, MCLEAN AJ, TAYLOR MC, WOODHAM BL, BOARD PG. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed Pharmacotherapy* 1999, **53** : 122-130

LEE E, BURNETT CA, LALICH N, CAMERON LL, SESTITO JP. Proportionate mortality of crop and livestock farmers in the United States, 1984-1993. *Am J Ind Med* 2002, **42** : 410-420

LI AA, MINK PJ, MCINTOSH LJ, TETA MJ, FINLEY B. Evaluation of epidemiologic and animal data associating pesticides with Parkinson's disease. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1059-1087

LI X, SUNDQUIST J, SUNDQUIST K. Socioeconomic and occupational groups and Parkinson's disease: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 235-241

LIU HH, TSAI MC, CHEN CJ, JENG JS, CHANG YC, et coll. Environmental risk factors and Parkinson's disease: A case- control study in Taiwan. *Neurology* 1997, **48** : 1583-1588

MANDEL JS, ADAMI HO, COLE P. Paraquat and Parkinson's disease: an overview of the epidemiology and a review of two recent studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **62** : 385-392

MANNING-BOG AB, REANEY SH, CHOU VP, JOHNSTON LC, MCCORMACK AL, et coll. Lack of nigrostriatal pathology in a rat model of proteasome inhibition. *Ann Neurol* 2006, **60** : 256-260

MANTHRIPRAGADA AD, COSTELLO S, COCKBURN MG, BRONSTEIN JM, RITZ B. Paraoxonase 1, Agricultural Organophosphate Exposure, and Parkinson Disease. *Epidemiology* 2010, **21** : 87-94

MASALHA R, KORDYSH E, ALPERT G, HALLAK M, MORAD M, et coll. The prevalence of Parkinson's disease in an Arab population, Wadi Ara, Israel. *Isr Med Assoc J* 2010, **12** : 32-35

MCCANN SJ, LECOUTEUR DG, GREEN AC, BRAYNE C, JOHNSON AG, et coll. The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology* 1998, **17** : 310-317

MCNAUGHT KS, PERL DP, BROWNELL AL, OLANOW CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **56** : 149-162

MELICK GD, GARTNER CE, SILBURN PA, BATTISTUTA D. Passive smoking and Parkinson's disease. *Neurology* 2006, **67** : 179-180

MENEGON A, BOARD PG, BLACKBURN AC, MELICK GD, LECOUTEUR DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 1998, **352** : 1344-1346

MENNITI-IPPOLITO F, SPILA-ALEGIANI S, VANACORE N, BONIFATI V, DIANA G, et coll. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the Province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand* 1995, **92** : 49-54

MINGUEZ-CASTELLANOS A, CHAMORRO CE, ESCAMILLA-SEVILLA F, ORTEGA-MORENO A, REBOLLO AC, et coll. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007, **68** : 2012-2018

MOISAN F, ELBAZA A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environnement, risques et santé* 2011, **10** : 372-384

MOISAN F, GOURLET V, MAZURIE JL, DUPUPET JL, HOUSSINOT J, et coll. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol* 2011a, **174** : 354-363

MOISAN F, SPINOSI J, DUPUPET JL, DELABRE L, MAZURIE JL, et coll. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Mov Disord* 2011b, **26** : 271-279

MOMOLI F, ABRAHAMOWICZ M, PARENT ME, KREWSKI D, SIEMIATYCKI J. Analysis of multiple exposures: an empirical comparison of results from conventional and semi-bayes modeling strategies. *Epidemiology* 2010, **21** : 144-151

MORANO A, JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MOLINA JA, ANTOLIN MA. Risk-factors for Parkinson's disease : case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand* 1994, **89** : 164-170

MORENS DM, GRANDINETTI A, REED D, WHITE LR, ROSS GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995, **45** : 1041-1051

MSA. Les affections longue durée au régime agricole - Incidence 2007 et prévalence au 31/12/2007. 2011

MUANGPAISAN W, HORI H, BRAYNE C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 2009, **19** : 281-293

MYLNE AQ, GRIFFITHS C, ROONEY C, DOYLE P. Trends in Parkinson's disease related mortality in England and Wales, 1993-2006. *Eur J Neurol* 2009, **16** : 1010-1016

NATH U, BEN-SHLOMO Y, THOMSON RG, MORRIS HR, WOOD NW, et coll. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001, **124** : 1438-1449

NEWMAN EJ, BREEN K, PATTERSON J, HADLEY DM, GROSSET KA, et coll. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord* 2009a, **24** : 2379-2385

NEWMAN EJ, GROSSET KA, GROSSET DG. Geographical difference in Parkinson's disease prevalence within West Scotland. *Mov Disord* 2009b, **24** : 401-406

NUTI A, CERAVOLO R, DELL'AGNELLO G, GAMBACCINI G, BELLINI G, et coll. Environmental factors and Parkinson's disease : a case-control study in the Tuscany region of Italy. *Parkinsonism Relat Disord* 2004, **10** : 481-485

OKUBADEJO NU, BOWER JH, ROCCA WA, MARAGANORE DM. Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord* 2006, **21** : 2150-2156

- PAGANINI-HILL A. Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 118-124
- PARK M, ROSS GW, PETROVITCH H, WHITE LR, MASAKI KH, et coll. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005, **64** : 1047-1051
- PARRÓN T, REQUENA M, HERNÁNDEZ AF, ALARCÓN R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, **256** : 379-85
- PEREZ F, HELMER C, DARTIGUES JF, AURIACOMBE S, TISON F. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, **81** : 742-746
- PETERSEN MS, HALLING J, BECH S, WERMUTH L, WEIHE P, et coll. Impact of dietary exposure to food contaminants on the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2008, **29** : 584-590
- PETROVITCH H, ROSS GW, ABBOTT RD, SANDERSON WT, SHARP DS, et coll. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002, **59** : 1787-1792
- PHILLIPS NJ, REAY J, MARTYN CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health* 1999, **53** : 587-588
- PREUX PM, CONDET A, ANGLADE C, DRUET-CABANAC M, DEBROCK C, et coll. Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology* 2000, **19** : 333-337
- PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA, SHRIVASTAVA S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 435-440
- PRIYADARSHI A, KHUDER SA, SCHAUB EA, PRIYADARSHI SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res* 2001, **86** : 122-127
- RICHARDSON JR, SHALAT SL, BUCKLEY B, WINNIK B, O'SUILLEABHAIN P, et coll. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009, **66** : 870-875
- RICHARDSON JR, ROY A, SHALAT SL, BUCKLEY B, WINNIK B, et coll. beta-Hexachlorocyclohexane levels in serum and risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 640-645
- RITZ B, YU F. Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol* 2000, **29** : 323-329
- RITZ B, ASCHERIO A, CHECKOWAY H, MARDER KS, NELSON LM, et coll. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007, **64** : 990-997
- ROCCA WA, BOWER JH, MCDONNELL SK, PETERSON BJ, MARAGANORE DM. Time trends in the incidence of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 2001, **57** : 462-467

- ROSS GW, PETROVITCH H. Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drug Aging* 2001, **18** : 797-806
- ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H, MORENS DM, GRANDINETTI A, et coll. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 2000, **283** : 2674-2679
- RUGBJERG K, HARRIS MA, SHEN H, MARION SA, TSUI JK, TESCHKE K. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease--a population-based case-control study evaluating the potential for recall bias. *Scand J Work Environ Health* 2011, **37** : 427-436
- SAVICA R, ROCCA WA, AHLKOG JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010, **67** : 798-801
- SCHAPIRA AH, CLEETER MW, MUDDLE JR, WORKMAN JM, COOPER JM, KING RH. Proteasomal inhibition causes loss of nigral tyrosine hydroxylase neurons. *Ann Neurol* 2006, **60** : 253-255
- SCHOENBERG BS, OSUNTOKUN BO, ADEUJA AO, BADEMOSI O, NOTTIDGE V, et coll. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology* 1988, **38** : 645-646
- SCHWARZSCHILD MA, XU K, OZTAS E, PETZER JP, CASTAGNOLI K, et coll. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *Neurology* 2003, **61** (suppl 6) : S55-S61
- SEIBYL J, JENNINGS D, TABAMO R, MAREK K. Neuroimaging trials of Parkinson's disease progression. *J Neurol* 2004, **251** (suppl 7) : 9-13
- SEIDLER A, HELLENBRAND W, ROBRA BP, VIEREGGE P, NISCHAN P, et coll. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996, **46** : 1275-1284
- SEMCHUK KM, LOVE EJ, LEE RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992, **42** : 1328-1335
- SEMCHUK KM, LOVE EJ, LEE RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993, **43** : 1173-1180
- STEPHENSON J. Exposure to home pesticides linked to Parkinson disease. *JAMA* 2000, **283** : 3055-3056
- STRICKLAND D, BERTONI JM, PFEIFFER RF. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease through proxy measures. *Can J Neurol Sci* 1996, **23** : 279-84
- STRICKLAND D, BERTONI JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord* 2004, **19** : 318-323
- SZUMSKI NR, CHENG EM. Optimizing algorithms to identify Parkinson's disease cases within an administrative database. *Mov Disord* 2009, **24** : 51-56
- TAN LC, KOH WP, YUAN JM, WANG R, AU WL, et coll. Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008, **167** : 553-560

TANNER CM, OTTMAN R, GOLDMAN SM, ELLENBERG J, CHAN P, et coll. Parkinson disease in twins - An etiologic study. *JAMA* 1999, **281** : 341-346

TANNER CM, ROSS GW, JEWELL SA, HAUSER RA, JANKOVIC J, et coll. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol* 2009, **66** : 1106-1113

TANNER CM, KAMEL F, ROSS GW, HOPPIN JA, GOLDMAN SM, et coll. Rotenone, Paraquat and Parkinson's Disease. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 866-872

TAYLOR CA, SAINTHILAIRE MH, CUPPLES LA, THOMAS CA, BURCHARD AE, et coll. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: A new England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 742-749

THACKER EL, ASCHERIO A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord* 2008, **23** : 1174-1183

TISON F, DARTIGUES JF, DUBES L, ZUBER M, ALPEROVITCH A, et coll. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994, **90** : 111-115

TOKUDA T, QURESHI MM, ARDAH MT, VARGHESE S, SHEHAB SA, et coll. Detection of elevated levels of {alpha}-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010, **75** : 1766-1772

TOMENSON JA, CAMPBELL C. Mortality from Parkinson's disease and other causes among a workforce manufacturing paraquat: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2011, **1** : e000283

TUCHSEN F, JENSEN AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993. *Scand J Work Environ Health* 2000, **26** : 359-362

TWELVES D, PERKINS KSM, COUNSELL C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003, **18** : 19-31

VAN DE VIJVER DA, STRICKER BH, BRETELER MM, ROOS RA, PORSIUS AJ, et coll. Evaluation of antiparkinsonian drugs in pharmacy records as a marker for Parkinson's disease. *Pharm World Sci* 2001, **23** : 148-152

VAN DER MARK M, BROUWER M, KROMHOUT H, NIJSSEN P, HUSS A, et coll. Is pesticide use related to Parkinson's disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 340-347

VAN MAELE-FABRY G, HOET P, VILAIN F, LISON D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Int* 2012, **46** : 30-43

VLAJINAC HD, SIPETIC SB, MAKSIMOVIC JM, MARINKOVIC JM, DZOLJIC ED, et coll. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in Belgrade, Serbia. *Int J Neurosci* 2010, **120** : 361-367

VON CAMPENHAUSEN S, BORNSCHEIN B, WICK R, BÖTZEL K, SAMPAIO C, et coll. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, **15** : 473-490

- WANG A, COSTELLO S, COCKBURN M, ZHANG Z, BRONSTEIN J, et coll. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2011, **26** : 547-555
- WASTENSSON G, HAGBERG S, ANDERSSON E, JOHNELS B, BARREGARD L. Parkinson's disease in diphenyl-exposed workers-a causal association? *Parkinsonism Relat Disord* 2006, **12** : 29-34
- WEISSKOPF MG, KNEKT P, O'REILLY EJ, LYYTINEN J, REUNANEN A, et coll. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010, **74** : 1055-1061
- WERNECK AL, ALVARENGA H. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. A case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 1999, **57** : 347-355
- WIRDEFELDT K, GATZ M, SCHALLING M, PEDERSEN NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004, **63** : 305-311
- WIRDEFELDT K, ADAMI HO, COLE P, TRICHOPOULOS D, MANDEL J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011a, **26** (suppl 1) : S1-58
- WIRDEFELDT K, GATZ M, REYNOLDS CA, PRESCOTT CA, PEDERSEN NL. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2011b, **32** : 1923. e1-e8
- WONG GF, GRAY CS, HASSANEIN RS, KOLLER WC. Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1991, **48** : 287-289
- WRIGHT JM, KELLER-BYRNE J. Environmental determinants of Parkinson's disease. *Arch Environ Occup Health* 2005, **60** : 32-38
- YESAVAGE JA, SHEIKH J, NODA A, MURPHY G, O'HARA R, et coll. Use of a VA pharmacy database to screen for areas at high risk for disease: Parkinson's disease and exposure to pesticides. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 36-38
- ZAYED J, DUCIC S, CAMPANELLA G, PANISSET JC, ANDRE P, et coll. Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1990, **17** : 286-291
- ZENG BY, BUKHATWA S, HIKIMA A, ROSE S, JENNER P. Reproducible nigral cell loss after systemic proteasomal inhibitor administration to rats. *Ann Neurol* 2006, **60** : 248-252
- ZHANG ZX, ROMAN GC, HONG Z, WU CB, QU QM, et coll. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet* 2005, **365** : 595-597
- ZORZON M, CAPUS L, PELLEGRINO A, CAZZATO G, ZIVADINOV R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease : a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002, **105** : 77-82

**Tableau 12.1 : Caractéristiques des études mesurant l'association entre maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides (partiellement adapté de Van der Mark et coll., 2012)**

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Ho et coll., 1989 Hong Kong	Cas-Témoins <sup>c</sup>	35 patients MP 65-87 ans	105 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	—
Hertzman <sup>a</sup> et coll., 1990 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	57 patients MP	122 appariés sur âge	SR-E/N Occ uniq. P, paraquat	—	—
Koller et coll., 1990 États-Unis	Cas-Témoins <sup>b</sup>	150 patients MP 39-87 ans Âge moyen: 66 ans	150 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ uniq. P	—	OR calculés à partir des données présentées
Golbe et coll., 1990 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	106 patients MP Âge non renseigné	106 époux	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées
Zayed et coll., 1990 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	42 patients MP Âge non renseigné	84 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge, sexe	—
Wong et coll., 1991 États-Unis	Cas-Témoins <sup>b</sup>	38 patients MP Âge moyen: 70 ans	38 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées
Stern et coll., 1991 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	80 patients MP, diagnostiqués après l'âge de 60 ans Âge non renseigné	80 appariés sur âge/sexe/ race/centre participant	SR-E/N Non-Occ uniq. H, I	—	—
Jiménez-Jiménez et coll., 1992 Espagne	Cas-Témoins <sup>b</sup>	128 patients MP Âge moyen : 66,8 ans	256 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des données présentées

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Semchuk et coll., 1992, 1993 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	130 patients MP 36-97 ans Âge moyen : 68,5 ans Participation : 88 %	260 appariés sur âge/sexe Participation : 76 %	SR-EN Occ uniq. P, H, I, F	—	OR herbicides ajustés sur histoire familiale de maladie de Parkinson et traumatisme crânien
Hubble et coll., 1993 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	63 patients MP Âge moyen : patients urbains, 69,3 ans ; patients ruraux patients, 69,0 ans	75 avec âge moyen similaire	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge < 65 ans ; homme ; mode de vie ; origine ethnique ; histoire familiale ; consommation de produits frais ; historique familial de traumatisme crânien, dépression ou infection SNC	—
Butterfield et coll., 1993 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	63 patients MP, diagnostiqués avant l'âge de 51 ans 35-72 ans Âge moyen : 49 ans Participation : 69 %	68, appariement de fréquence sur âge/sexe/ année de diagnostic Participation : 41 %	SR-R Occ/Non-Occ H, I, F	Âge, sexe, race, âge au diagnostic, éducation, histoire familiale	IC 95 % calculés à partir des ORs et des p-values F-OR n'est pas ajusté
Morano et coll., 1994 Espagne	Cas-Témoins <sup>b</sup>	74 patients MP Âge moyen : 68,4 ans	148 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des chiffres présentés

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Hertzman et coll., 1994 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	142 patients MP Âge moyen : 70,4 ans	124 témoins âgés de 45-80 ans Participation : 61 %	SR-E/N Occ uniq. P, H, I, F	—	Les résultats présentés ont été poolés pour les hommes et les femmes Un 2 <sup>nd</sup> groupe témoin composé de témoins hospitaliers n'a pas été utilisé dans cette méta-analyse
Chatuverdi <sup>a</sup> et coll., 1995 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	87 patients MP	2070 témoins	SR-E/N Occ uniq. P	Age, sexe	—
Seidler et coll., 1996 Allemagne	Cas-Témoins <sup>d</sup>	379 patients MP < 66 ans Âge moyen : 56,2 ans Participation : 71 %	379 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ H, I	Tabac, éducation	Les résultats présentés pour les catégories d'exposition ont été poolés. Un 2 <sup>nd</sup> groupe témoin composé de témoins de voisinage n'a pas été utilisé dans cette méta-analyse.
Liou et coll., 1997 Taiwan	Cas-Témoins <sup>b</sup>	120 patients MP 37-91 ans Âge moyen : 63,1 ans	240 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
De Palma et coll., 1998 Italie	Cas-Témoins <sup>b</sup>	100 patients MP Âge moyen : 66,6 ans	200 témoins, âge et sexe similaires	JT Occ/Non-Occ P	—	Certaines activités de loisir ont été prises en compte dans l'exposition

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Chan et coll., 1998 Hong Kong	Cas-Témoins <sup>b</sup>	215 patients MP < 60 ans : 13,5 % 60-69 ans : 33,5 % 70-79 ans : 33,5 % ≥ 80 ans : 19,5 %	313 appariés sur âge/sex/ hôpital	SR-E/N Occ uniq. P	Tabac : histoire familiale ; vie rurale ; boire l'eau du puits ; agriculture ; consommation de thé, fruits, légumes, vitamines, suppléments d'huile de foie de morue	Différence importante entre OR des analyses ajustées et non ajustées OR non ajustés=1,80 ; IC 95 % [0,90-3,58]
McCann et coll., 1998 Australie	Cas-Témoins <sup>c</sup>	224 patients MP Âge moyen : 70,3 ans	310 appariés sur âge/sex/ origine ethnique/lieu de résidence/site de recueil	SR-R Occ uniq. P	—	—
Gorell et coll., 1998 États-Unis	Cas-Témoins <sup>d</sup>	144 patients MP, ≥ 50 ans : 9,0 % 60-69 ans : 30,6 % 70-79 ans : 46,5 % ≥ 80 ans : 13,9 % Participation : 81 %	464, appariement de fréquence sur âge/sex/race Participation : 65 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. H, I, F	Âge, sexe, race, tabac	—
Werneck et Alvarenga 1999, Brésil	Cas-Témoins <sup>b</sup>	92 patients MP 55-78 ans Âge moyen : 70,6 ans	110 appariés sur âge/sex	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
Fall et coll., 1999 Suède	Cas-Témoins <sup>d</sup>	113 patients MP 40-75 ans Âge moyen : 63,9 ans Participation : 90 %	263 de la même catégorie d'âge Participation : 82 %	SR-E/N Occ uniq. P, I	Tabac, alcool, café, consommation de viande rôtie/bouillie, charpentiers, ébénistes	Seuls les résultats pour les hommes sont présentés I-OR n'est pas ajusté.

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Kuopio <sup>a</sup> et coll., 1999b Finlande	Cas-Témoins <sup>d</sup>	123 patients MP Âge moyen : 69,3 ans	246 appariés sur âge/sexe/ lieu de résidence	SR-E/N Occ uniq P, H, DDT	—	Les résultats présentés pour « pesticides » ne comprennent pas les herbicides et ne sont pas inclus dans la méta-analyse de Van der Mark et coll., 2012
Taylor <sup>a</sup> et coll., 1999 Etats-Unis	Cas-Témoins <sup>b</sup>	140 patients MP	147 témoins	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H	Année de naissance, sexe	—
Preux et coll., 2000 France	Cas-Témoins <sup>b</sup>	140 patients MP Âge moyen : 71,1 ans	280 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	OR calculés à partir des chiffres présentés
Herishanu et coll., 2001 Israël	Cas-Témoins <sup>b</sup>	93 patients MP Âge non renseigné	93 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	Tabac, pays de naissance, ulcère de l'estomac, travail dans la construction ou dans industrie de mécanique	—
Engel et coll., 2001a Etats-Unis	Transversale	65 patients atteints de syndrome parkinsonien Âge non renseigné	310 parmi les 1 300 hommes ayant participé à une étude de cohorte	SR-E/N Occ uniq, P, H, I, F	Âge, tabac	Étude menée chez les homes uniquement
Behari et coll., 2001 Inde	Cas-Témoins <sup>b</sup>	377 patients MP 24-86 ans Âge moyen : 56,8 ans Participation : 100 %	377 appariés sur âge Participation : 100 %	SR-E/N Occ/Non-Occ H, I	—	ORs calculés à partir des chiffres présentés
Zorzon et coll., 2002 Italie	Cas-Témoins <sup>b</sup>	136 patients MP Âge moyen : 70,0 ans	272 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	Tabac

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Petrovitch et coll., 2002 Hawaii	Cohorte	99 patients MP après 30 ans de suivi Âge médian au diagnostic : 73,7 ans 54-89 ans	Référence : 7 986 hommes japonais à Hawaii	SR-R Occ/Non-Occ P	—	RR calculés à partir des chiffres d'incidence présentés
Duzcan et coll., 2003 Turquie	Cas-Témoins <sup>d</sup>	36 patients atteints de syndrome parkinsonien < 50 ans 50-59 ans : 11,1 % 60-69 ans : 30,6 % 70-79 ans : 47,2 % ≥ 80 ans : 11,1 %	108 appariés sur âge/sexe	SR-R Occ/Non-Occ P	—	—
Baldereschi et coll., 2003 Italie	Transversale	113 patients MP Âge moyen : 78,1 ans	Étude parmi 4 496 personnes âgées sélectionnées aléatoirement	SR-E/N Occ uniq. P	Âge, sexe, éducation, tabac	Avoir une licence d'utilisation de pesticide a été utilisé comme proxy pour l'usage de pesticides
Baldi et coll., 2003a France	Cas-Témoins <sup>d</sup>	84 patients MP, > 69 ans Âge moyen : 75,6 ans	252 appariés sur âge/sexe	JT Occ uniq. P	Âge, sexe, tabac, éducation	—
Baldi et coll., 2003b France	Cohorte	24 patients MP après 5 ans de suivi Âge non renseigné	Référence : 1 507 personnes, âgées de 65 ans et +, habitant dans la même région que les cas	JT Occ uniq. P	Tabac, éducation	Les résultats présentés pour les hommes et les femmes ont été poolés
Dong et coll., 2003 Chine	Cas-Témoins <sup>d</sup>	114 patients MP	205 appariés sur âge/sexe/ lieu de résidence	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H	Age, sexe, tabac, thé, alcool, eau de puits, métier d'agriculteur, traumatisme crânien, solvants	—

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Nuti et coll., 2004 Italie	Cas-Témoins <sup>d</sup>	190 patients MP Âge moyen : 63,9 ans	190 appariés sur âge/sexe/ facteurs socioculturels	SR-E/N Occ/Non-Occ P	—	ORs calculés à partir des chiffres présentés
Wright <sup>a</sup> et coll., 2005 Etats-Unis	Cas-Témoins <sup>d</sup>	102 patients MP	133 appariés sur âge/origine ethnique	SR-E/N Occ uniq P	Statut marital, tabac, habitat rural, MP familiale, tremblement essentiel familial, traumatisme crânien, employé de verger, utilisation domestique de pesticides	—
Frigerio et coll., 2006 Etats-Unis	Cas-Témoins <sup>d</sup>	149 patients MP 41-97 ans Âge moyen : 70,0 années Participation : 76 %	129 appariés sur âge/sexe Participation : 66 %	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I	Âge, sexe	Résultats aussi pour une exposition professionnelle uniquement (agriculture)
Ascherio et coll., 2006 Etats-Unis	Cohorte	413 patients MP après 9 ans de suivi Âge moyen à l'apparition: 70 ans	Référence : 184 190 personnes	SR-R Occ/Non-Occ P	Âge, sexe, tabac, café, NSAIDs, éducation, activité physique	—
Kamel et coll., 2007 Etats-Unis	Cohorte	78 patients MP après 5 ans de suivi ≤ 50 ans : 9 % 51-60 ans : 40 % 61-70 ans : 41 % > 70 ans : 10 %	Référence : 84 738 personnes qui ont demandé une licence pour l'utilisation de pesticides ainsi que leurs épouses	SR-E/N Occ/Non-Occ P	Âge, État, applicateur ou épouse	—
Dick et coll., 2007 Écosse, Suède, Roumanie, Italie, Malte	Cas-Témoins <sup>c</sup>	767 patients MP Âge moyen : 69,8 ans Participation : 77 %	1 989 appariés sur âge/ sexe/pays Participation : 59 %	SR-E/N (+ JT) Occ/Non-Occ P	Âge, sexe, pays, tabac, histoire familiale, n'avoir jamais perdu connaissance	—

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Fong et coll., 2007 Taiwan	Cas-Témoins <sup>b</sup>	153 patients MP Âge moyen : 71,7 ans	155 appariés sur âge/sexe/ lieu de naissance	SR-R Occ uniq. P	Âge, sexe, tabac	—
Brighina et coll., 2008 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	833 patients MP 32-91 ans Âge médian : 67,7 ans	361 appariés sur âge/sexe/ région et 472 frères et sœurs	SR-R Occ/Non-Occ P, H, I, F	Âge, sexe	—
Hancock et coll., 2008 États-Unis	Cas-Témoins <sup>c</sup>	319 patients MP 29-94 ans Âge moyen : 65,6 ans	296 membres de famille et époux	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I	Âge, sexe, tabac, consommation de caféine	—
Petersen et coll., 2008 Îles Féroé	Cas-Témoins <sup>d</sup>	79 patients MP Âge moyen : 74,4 years	154 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ uniq. P	Tabac	Les OR sont présentés uniquement chez les hommes car il n'y a pas de femmes exposées dans l'étude.
Elbaz et coll., 2009 France	Cas-Témoins <sup>d</sup>	224 patients MP < 76 ans Âge médian : 69,0 ans Participation : 83 %	557 appariés sur âge/sexe/ région Participation : 75 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. P, H, I, F	Tabac, <i>Mini Mental/</i> <i>State Examination</i> <i>score</i>	Les I-OR, H-OR, et F-OR présentés pour les hommes et les femmes ont été poolés. L'OR pour Non-Occ uniq. n'est pas ajusté.
Tanner et coll., 2009 États-Unis	Cas-Témoins <sup>e</sup>	519 patients atteints de syndrome parkinsonien 30-88 ans Âge médian : 65 ans	511, appariement de fréquence sur âge/sexe/lieu	SR-E/N Occ uniq. P	Âge, sexe, origine ethnique, tabac, alcool, caféine, blessure à la tête	—
Vlajinac et coll., 2010 Serbie	Cas-Témoins <sup>b</sup>	110 patients MP Âge moyen : 60,8 ans Participation : 100 %	220 appariés sur âge/sexe/ vie en milieu urbain ou rural Participation : 100 %	SR-E/N Occ/Non-Occ P, H, I, F	I-OR est ajusté pour jardinage, vie en milieu rural, boire l'eau du puits ou de source, exposition aux colorants ou au naphite, travail dans le secteur tertiaire	OR, H-OR et F-OR calculés à partir des chiffres présentés

Référence Pays	Type d'étude	Cas	Témoins	Méthode d'évaluation de l'exposition	Ajustements	Remarques
Firestone et coll., 2005, 2010 États-Unis	Cas-Témoins <sup>b</sup>	404 patients MP 29-88 ans Âge médian : 69 ans Participation : 70 %	526, appariement de fréquence sur âge/sexe Participation : 60 %	SR-E/N Occ uniq., et Non-Occ uniq. P, H, I, F	Âge, origine ethnique, tabac	Les résultats présentés pour tous les pesticides ont été poolés pour les hommes et les femmes Seuls les résultats pour les hommes sont présentés pour les sous-groupes pour Occ uniq.
Manthripragada et coll., 2010 États-Unis	Cas-Témoins <sup>d</sup>	351 patients MP ≤ 60 ans : 22 % > 60 ans : 78 %	363 témoins de la même région	SR-E/N (+ JT) Occ uniq.	Âge, sexe, origine ethnique, tabac, éducation, comté	—
Rugbjerg <sup>a</sup> et coll., 2011 Canada	Cas-Témoins <sup>d</sup>	403 patients MP	405 appariés sur âge/sexe/ région	SR-E/N (+ JT) hygiéniste industriel Occ uniq P, H, I, F, OP, OC, DDT	Sexe, année de naissance, tabac	—
Das <sup>a</sup> et coll., 2011 Inde	Cas-Témoins <sup>b</sup>	345 patients MP	370 appariés sur âge/sexe	SR-E/N Occ/Non-Occ P, I	—	—
Feldman <sup>a</sup> et coll., 2011 Suède	Cohorte	204 hommes MP	Référence : 14169 hommes	Occ uniq (+ JT) P	Age, éducation, tabac	Registre de jumeaux

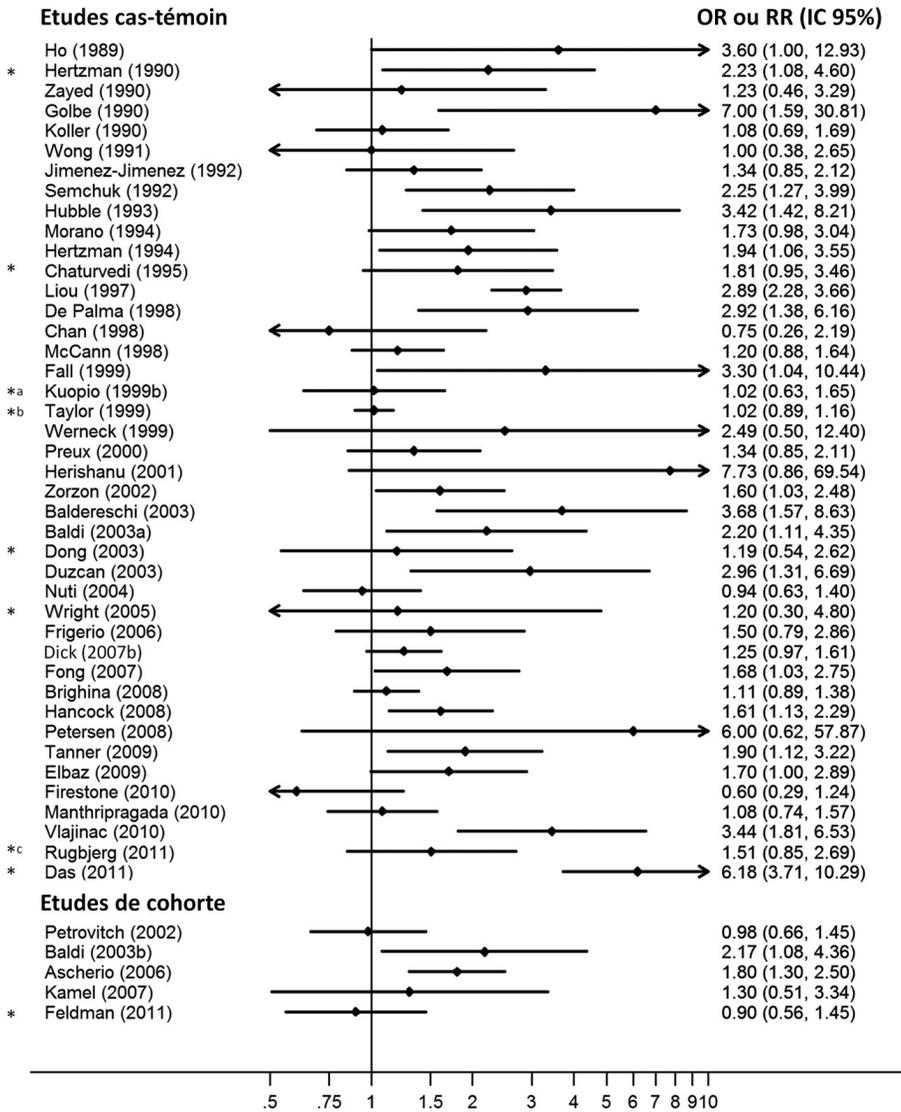
<sup>a</sup> Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012)

<sup>b</sup> Étude cas-témoins avec témoins hospitaliers ;

<sup>c</sup> Étude cas-témoins avec témoins d'autres sources ou d'une combinaison d'autres sources;

<sup>d</sup> Étude cas-témoins avec témoins de population

F : Fongicides ; I : Insecticides ; JT : intitulé de la profession (job title) ; MP : Maladie de Parkinson ; Non-occ uniq. : Uniquement l'exposition non professionnelle incluse dans le groupe exposé (only nonoccupational exposure included in the exposed group) ; NSAIDs : NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs ; Occ uniq. : Uniquement l'exposition professionnelle incluse dans le groupe exposé (only occupational exposure included in the exposed group) ; Occ/Non-Occ : Exposition non professionnelle incluse dans le groupe exposé (non occupational exposure included in the exposed group) ; OC : organochloré ; OP : organophosphoré ; P : Pesticides ; SNC : Système nerveux central ; SR-E/N : Auto-rapporté ou/non ; SR-R : Auto-rapporté régulier



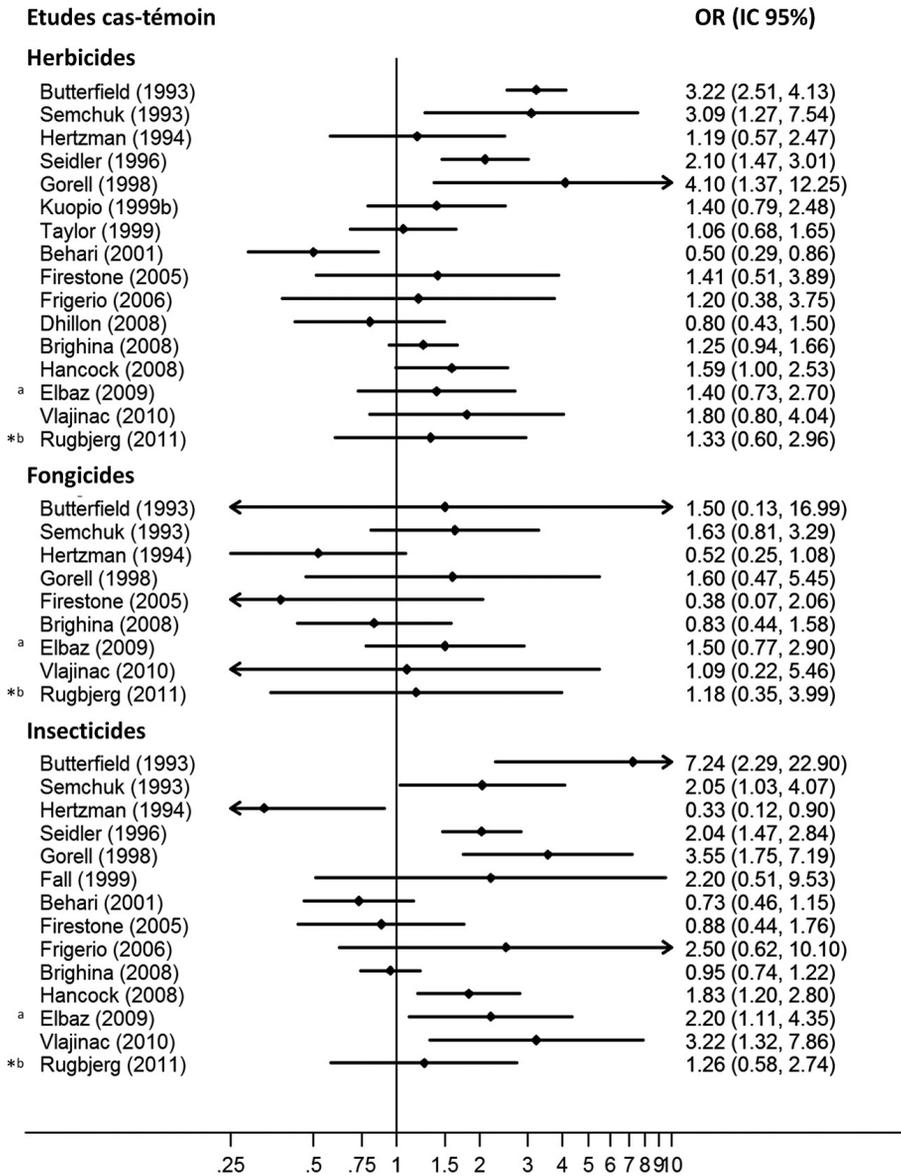
**Figure 12.1 : Odds ratio (études cas-témoins) et risques relatifs (études de cohorte) mesurant l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides**

Les résultats statistiquement significatifs sont ceux pour lesquels l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1

\* Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012).

<sup>a</sup> Tous pesticides à l'exception des herbicides ; <sup>b</sup> L'Odds ratio correspond à l'augmentation du risque de maladie de Parkinson pour une augmentation d'une année d'exposition ;

<sup>c</sup> Cette étude présente des estimations des associations pour différentes méthodes d'évaluation de l'exposition. Nous avons retenu les odds ratio estimés pour les expositions confirmées après avis d'un hygiéniste quelle que soit la tâche exposante.



**Figure 12.2 : Odds ratio (études cas-témoins) mesurant l'association entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux herbicides, insecticides et fongicides**

Les résultats statistiquement significatifs sont ceux pour lesquels l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1

\* Études non incluses dans la méta-analyse de van der Mark et coll. (2012)

<sup>a</sup> Chez les hommes ; <sup>b</sup> Cette étude présente des estimations des associations pour différentes méthodes d'évaluation de l'exposition. Nous avons retenu les odds ratio estimés pour les expositions confirmées après avis d'un hygiéniste quelle que soit la tâche exposante.

# 13

## Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Il s'agit d'une affection neurodégénérative progressive responsable d'une faiblesse musculaire associée à une rigidité s'étendant progressivement et responsable du décès en raison de difficultés respiratoires et de troubles de la déglutition. Elle est secondaire à la dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière (corne antérieure), du tronc cérébral et du cortex cérébral. La médiane de la durée d'évolution après les premiers symptômes est en moyenne de 30 mois et après le diagnostic de 19 mois (Logroscino et coll., 2008).

### Incidence et prévalence

Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence, comprise habituellement entre 1,5 et 2,5 pour 100 000 personnes-années, augmente avec l'âge jusqu'à 80 ans environ puis diminue (Logroscino et coll., 2008). Elle est environ 1,5 à 2,0 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Logroscino et coll., 2008), ce qui pourrait suggérer le rôle de facteurs environnementaux plus fréquents chez les hommes. Les études de mortalité correctement conduites permettent d'estimer de manière relativement fiable la fréquence de la maladie (Marin et coll., 2011) et ont souvent été utilisées pour étudier des facteurs de risque. Des études récentes suggèrent que la mortalité (Seljeseth et coll., 2000; Noonan et coll., 2005; Gordon et coll., 2011) et l'incidence (Murphy et coll., 2008; Fang et coll., 2009c) de la SLA ont augmenté dans les dernières décennies mais les raisons qui expliqueraient cette évolution restent mal connues. D'après un modèle âge-période-cohorte développé en France à partir de données de mortalité entre 1968 et 2007, cette augmentation serait plus compatible avec un effet cohorte de naissance qu'avec un effet période de décès et serait donc en faveur du rôle de facteurs de risque environnementaux (Gordon et coll., 2011). Des registres ont été créés dans plusieurs pays (Beghi et coll., 2006; Logroscino et coll., 2010). À partir de différentes sources, ils incluent des patients dont le diagnostic est établi à partir de critères diagnostiques standardisés et ont ainsi l'avantage, par rapport aux études hospitalières, d'inclure des patients qui sont plus représentatifs de l'ensemble des patients. Toutefois, compte tenu de la faible fréquence de la maladie, le nombre de patients inclus reste souvent limité ce qui ne permet pas d'étudier facilement les tendances temporelles.

## Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie de la SLA n'est pas connue, mais plusieurs facteurs, génétiques et environnementaux, interviennent vraisemblablement dans la majorité des cas. Environ 5 à 10 % des patients ont des antécédents familiaux de SLA et les frères et enfants de patients atteints de SLA ont un risque de développer la maladie 10 fois plus élevé que des personnes de même âge et sexe non apparentées à des patients (Fang et coll., 2009a). Des mutations du gène codant pour la superoxyde dismutase 1 (SOD1) ont été identifiées dans certaines familles et ce gène joue un rôle important en codant une enzyme permettant l'élimination d'espèces réactives de l'oxygène. Parmi les facteurs de risque environnementaux, des études évoquent le rôle du tabagisme (Gallo et coll., 2009; Wang et coll., 2011), du plomb (Kamel et coll., 2005; Fang et coll., 2010), de l'exercice physique (Beghi et coll., 2010) et des traumatismes répétés ou sévères (Pupillo et coll., 2012), mais ces associations restent débattues.

Un petit nombre d'études ont porté sur l'exposition aux pesticides suite aux observations suivantes. En 1983, une étude réalisée aux États-Unis à partir de données de mortalité avait été la première à rapporter une mortalité par SLA plus élevée en zone rurale (Bharucha et coll., 1983). Ultérieurement, quelques études ont observé une association entre la SLA et le métier d'agriculteur (Gunnarsson et coll., 1991; Park et coll., 2005), mais ces résultats n'ont pas toujours été confirmés (Strickland et coll., 1996; Weisskopf et coll., 2005a; Fang et coll., 2009b). Suite à la guerre du Golfe (1990-1991), une augmentation de la fréquence de la SLA a été rapportée chez les militaires américains déployés (Horner et coll., 2003; Haley, 2003). L'un des mécanismes potentiels évoqués pour expliquer cette association était l'utilisation d'insecticides organophosphorés. Ultérieurement, une étude de cohorte a montré qu'en fait il existait possiblement une surmortalité par SLA chez les militaires américains avant la guerre du Golfe et d'autres mécanismes ont été évoqués (exposition au N,N-diethyl-m-toluamide ou au plomb, activité physique, infections, vaccins), sans qu'une explication précise n'ait pour l'instant été retenue (Weisskopf et coll., 2005b). À la même période, l'hypothèse du rôle des organophosphorés et le rôle du stress oxydant dans la SLA ont motivé des études d'association génétique sur les gènes codant pour les paraoxonases (*PON1*, 2 ou 3) car *PON1* est impliquée dans la détoxification de certains organophosphorés et ces enzymes ont par ailleurs, des propriétés anti-oxydantes. Ces études n'ont pas identifié des interactions fortes entre les pesticides et les génotypes de *PON1* mais elles étaient généralement de taille insuffisante (Morahan et coll., 2007). Une méta-analyse des études d'association publiée en 2009 concluait à l'absence d'association entre la SLA et des polymorphismes fréquents des gènes codant pour les paraoxonases (Wills et coll., 2009). Plus récemment, une étude a identifié une association entre la SLA et des mutations rares des gènes *PON* qui perturberaient la fonction de la protéine, mais ces résultats restent à confirmer (Ticozzi et coll., 2010). Enfin, la SLA serait plus fréquente

chez les joueurs de football italiens que dans la population générale (Chio et coll., 2005; Chio et coll., 2009). Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette association : exercice physique, traumatismes crâniens, suppléments nutritifs, substances dopantes, cyanobactéries du gazon, mais aussi l'exposition aux herbicides utilisés pour traiter le gazon des terrains. Toutefois, aucune de ces hypothèses n'a été démontrée à ce jour.

## Exposition aux pesticides et sclérose latérale amyotrophique

### Études cas-témoins

Dix études cas-témoins ont porté sur la relation entre l'exposition aux pesticides et la SLA (tableau 13.I). Toutes ces études, sauf deux (McGuire et coll., 1997 ; Fang et coll., 2009b), ont évalué l'exposition aux pesticides de manière générique et n'ont pas étudié le rôle de catégories, de familles ou de substances actives de pesticides. L'évaluation de l'exposition aux pesticides était généralement sommaire et la fréquence de l'exposition faible.

Une seule étude cas-témoïn en population générale (174 cas, 348 témoins) a utilisé une méthode d'évaluation de l'exposition plus précise dans trois comtés Californiens (McGuire et coll., 1997). L'historique professionnel des participants a été reconstitué de manière détaillée et ils ont été interrogés pour chaque métier quant à l'exposition à 28 substances chimiques dont les pesticides. Ces informations ont été expertisées par des hygiénistes industriels qui ont estimé des probabilités d'exposition à ces 28 substances. Il existait une association entre la SLA et l'exposition aux pesticides rapportée par les participants chez les hommes (*odds ratio*=2,1 IC 95 % [1,1-3,8]) mais pas chez les femmes (*odds ratio*=0,8 IC 95 % [0,3-2,4]) ; chez les hommes, cette association était caractérisée par une relation dose-effet. Cette relation était confirmée chez les hommes après évaluation de l'exposition par les hygiénistes industriels (*odds ratio*=2,4 IC 95 % [1,2-4,8]). Très peu d'hommes étaient exposés aux fongicides ce qui n'a pas permis aux auteurs de calculer un *odds ratio*. L'association était du même ordre de grandeur pour les insecticides (*odds ratio*=2,5 IC 95 % [1,2-5,3]) et les herbicides (*odds ratio*=2,7 IC 95 % [0,7-10,7]). Enfin l'utilisation de pesticides pour des activités de loisir, rapportée par les participants et confirmée par les hygiénistes était également associée à la SLA (*odds ratio*=2,5 IC 95 % [1,1-5,7]).

En résumé, une relation est mise en évidence dans une étude en Californie chez les hommes après expertise de l'exposition par des hygiénistes industriels (*odds ratio*=2,4 IC 95 % [1,2-4,8]). Cette association est caractérisée par une relation dose-effet. L'association était du même ordre de grandeur pour les insecticides, les herbicides et pour les pesticides utilisés dans le cadre d'activités de loisir.

## Études de cohorte

Compte tenu du caractère très rare de la pathologie, seules deux études de cohorte ont pu étudier cette question (Burns et coll., 2001; Weisskopf et coll., 2009)(tableau 13.I).

L'une d'entre elles est une cohorte historique de travailleurs d'une usine qui produisait du 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) entre 1945 et 1994 aux États-Unis ; le principal objectif de cette étude portait sur la relation entre l'exposition au 2,4-D et la mortalité par lymphome non-hodgkinien. Il n'existait pas dans cette étude d'élévation de la mortalité pour aucune des causes étudiées (en particulier les lymphomes non-hodgkiniens) sauf pour la SLA : parmi 330 décès survenus chez 1 517 employés, trois étaient attribués à la SLA et les travailleurs exposés au 2,4-D avaient un risque relatif de développer une SLA de 3,45 (IC 95 % [1,10-11,11]) par rapport aux employés non exposés ; les auteurs insistaient sur le fait qu'à cette époque il n'existait pas d'arguments toxicologiques en faveur d'une telle association et que l'interprétation de cette association était incertaine (Burns et coll., 2001).

Également aux États-Unis, 1 156 cas de SLA ont été identifiés parmi 987 229 participants suivis pendant 15 ans dans le cadre de l'étude de cohorte *American Cancer Society's Cancer Prevention Study II*. Il n'existait pas d'association entre la SLA et l'exposition aux pesticides dans l'ensemble (risque relatif=1,07 IC 95 % [0,79-1,43]). Par rapport aux personnes non exposées, les personnes exposées pendant 4 à 10 ans avaient un risque relatif de 1,92 (IC 95 % [0,71-5,19]) et celles exposées pendant plus de 10 ans de 1,48 (IC 95 % [0,82-2,67]) (Weisskopf et coll., 2009).

## ***Agricultural Health Study (AHS)***

L'AHS est la seule étude à avoir analysé le rôle de produits spécifiques, bien que le nombre de cas de SLA identifiés soit relativement faible (Kamel et coll., 2012). Parmi l'ensemble des participants (n=84 739), 41 cas de SLA ont été identifiés à partir de certificats de décès jusqu'en février 2010. Les dossiers médicaux de 7 d'entre eux étaient disponibles : après avis d'un expert, 5 cas ont été considérés comme ayant une SLA, 1 cas a été considéré comme ayant une autre forme plus rare de maladie du motoneurone et 1 cas n'a pu être classé.

Le profil d'exposition aux pesticides de ces 41 cas a été comparé à celui du reste de la cohorte (n=84 698) : 83 % des cas de SLA et 83 % des autres membres de la cohorte ont déclaré avoir préparé ou épandu des pesticides (*odds ratio*=1,1 IC 95 % [0,4-3,0]). La fréquence de l'exposition à 29 produits auxquels plus de 5 cas de SLA avaient été exposés (parmi une liste de 50 produits) a été comparée entre les cas de SLA et les autres membres de la

cohorte. Après ajustement sur l'âge et le sexe, l'*odds ratio* était de 1,3 (IC 95 % [0,6-2,9]) pour les insecticides, de 1,6 (IC 95 % [0,7-3,7]) pour les herbicides, de 1,0 (IC 95 % [0,4-2,2]) pour les fongicides et de 1,8 (IC 95 % [0,8-3,9]) pour les fumigants. Parmi les insecticides, l'*odds ratio* était supérieur à 1,0 pour les organochlorés (*odds ratio*=1,6 IC 95 % [0,8-3,5]) et les pyréthriinoïdes (*odds ratio* = 1,4 IC 95 % [0,6-3,4]) et inférieur à 1,0 pour les organophosphorés (*odds ratio*=0,8 IC 95 % [0,4-1,7]) et les carbamates (*odds ratio*=0,8 IC 95 % [0,4-1,5]). Aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif.

En résumé, une étude de cohorte historique conduite parmi des travailleurs d'une usine produisant l'herbicide 2,4-D, a retrouvé une association significative à partir de trois cas de SLA. Les deux autres études de cohortes n'ont pas montré une association significative entre la SLA et l'exposition aux pesticides. À partir des données de l'AHS, aucun résultat significatif n'a été obtenu pour les insecticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates), herbicides, fongicides ou fumigants mais le nombre de patients avec une SLA était limité.

### Méta-analyses et revue systématique

Une revue de la littérature sur la relation entre la SLA et l'exposition aux métaux et aux produits chimiques a été publiée en 2009 à partir des études disponibles jusqu'en mars 2007 (Sutedja et coll., 2009). Cette revue a retenu uniquement les études vérifiant des critères de qualité définis à partir du *design* et des méthodes d'évaluation de l'exposition. Elle a essentiellement retenu l'étude réalisée en Californie (McGuire et coll., 1997) et l'étude de cohorte parmi les travailleurs d'une usine produisant du 2,4-D (Burns et coll., 2001). Les auteurs concluent à un rôle potentiel de l'exposition aux pesticides mais soulignent le manque de données de qualité à l'époque de la réalisation de ce travail et la nécessité d'études complémentaires.

Les auteurs de l'étude issue de l'AHS ont également réalisé une méta-analyse à partir d'une partie des études cas-témoin (n=7) et de cohorte (n=1) sur la relation entre SLA et exposition aux pesticides publiées jusqu'à la fin de l'année 2011 (tableau 13.I). Les auteurs ont uniquement retenu les études présentant des données pour l'exposition aux pesticides dans l'ensemble : l'étude réalisée parmi les travailleurs d'une usine produisant du 2,4-D (Burns et coll., 2001) et une étude rapportant des résultats séparés pour les insecticides, fongicides et herbicides (Fang et coll., 2009b) n'ont pas été prises en compte. De plus, il semble qu'une étude française n'ait pas été identifiée (Furby et coll., 2010). L'*odds ratio* après combinaison des études cas-témoin était de 2,2 (IC 95 % [1,5-3,3]) et il n'y avait pas d'arguments en faveur d'une hétérogénéité marquée ( $p > 0,8$ ). Après inclusion de l'étude de cohorte (Weisskopf et coll., 2009), l'*odds ratio* diminuait un peu (1,9 IC 95 % [1,1-3,1])

et l'hétérogénéité devenait un peu plus importante ( $p=0,17$ ). L'inclusion de l'étude de l'AHS conduisait à un *odds ratio* de 1,8 (IC 95 % [1,1-2,8]), statistiquement significatif.

Une autre méta-analyse a été publiée en 2012 à partir d'études publiées jusqu'en mai 2011 (Malek et coll., 2012). Deux études publiées avant cette date n'ont pas été identifiées (Fang et coll., 2009b; Furby et coll., 2010). Les auteurs de cette méta-analyse ont d'abord réalisé une analyse combinée des 10 études qu'ils ont identifiées. En raison d'une hétérogénéité des résultats entre ces études (quantification non présentée dans l'article), ils ont fait le choix de limiter la méta-analyse aux études ayant rapporté des résultats séparés chez les hommes (6 études) et les femmes (3 études) car, d'après eux, une analyse globale n'était pas possible en raison de l'hétérogénéité. Chez les hommes, les auteurs ont combiné l'étude de Burns et coll. (2000) portant uniquement sur l'exposition au 2,4-D avec les autres études portant sur les pesticides dans leur ensemble. Ces choix sont discutables et rendent difficiles l'interprétation des résultats de cette méta-analyse. Parmi les hommes, les auteurs rapportent un *odds ratio* de 1,88 (IC 95 % [1,36-2,61]) tandis que l'association était plus faible chez les femmes (*odds ratio*=1,31 (IC 95 % [0,69-2,47])). Les auteurs précisent qu'il n'existait pas d'hétérogénéité dans les strates définies en fonction du sexe ni d'arguments en faveur d'un biais de publication à partir de graphiques en entonnoir ; toutefois il semble difficile de conclure sur ces deux points à partir d'un nombre d'études aussi faible.

En résumé, deux méta-analyses récentes rapportent une association entre l'exposition aux pesticides et la SLA ; l'une estime un *odds ratio* significatif de 1,8 (hommes et femmes) et l'autre un *odds ratio* de 1,88 significatif chez les hommes et de 1,31, non significatif chez les femmes. Toutefois, le petit nombre d'études disponibles ne permet pas d'explorer correctement les sources d'hétérogénéité ou un biais de publication.

**En conclusion**, à ce jour, une dizaine d'études ont porté sur la relation entre la SLA et l'exposition professionnelle aux pesticides. Il s'agit essentiellement d'études cas-témoins, mais trois études de cohorte sont disponibles. L'une d'entre elles, de nature rétrospective et conduite parmi des travailleurs d'une usine produisant du 2,4-D afin d'étudier la relation entre l'exposition à cette substance et la mortalité par lymphome non-hodgkinien a retrouvé une association significative à partir de trois cas de SLA (Burns et coll., 2001). Les deux autres études n'ont pas montré une association significative entre la SLA et l'exposition aux pesticides dans l'ensemble, mais retrouvent néanmoins une élévation du risque, quoique non significative, pour des expositions prolongées ou pour certains produits ; les résultats de cette dernière étude impliquent cependant des tests multiples et reposent sur un petit nombre de cas de SLA. Deux méta-analyses récentes sont en faveur d'une association.

Les études qu'elles ont prises en compte sont hétérogènes, notamment quant aux méthodes d'évaluation de l'exposition, et reposent généralement sur une exposition auto-déclarée par les participants, validée par des hygiénistes industriels dans une seule d'entre elles. De plus, il est difficile d'évaluer l'existence d'un biais de publication compte tenu du petit nombre d'études disponibles. Des études de grande taille et comportant une évaluation de l'exposition plus précise (type de produits, durée d'exposition) restent donc nécessaires afin de mieux caractériser la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la SLA.

Tableau 13.1 : Sclérose latérale amyotrophique et exposition aux pesticides

Références Pays	Population étudiées N cas (% exposés) N témoins (% exposés)	Exposition	Appariement ou ajustement	OR/HR [IC 95 %]
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Deapan et Henderson, 1986 <sup>a</sup> États-Unis	518 (3) 518 (2)	Exposition professionnelle « prolongée » jusqu'à 3 ans avant le diagnostic	Âge, sexe	2,0 [0,8-5,4]
Granieri et coll., 1988 Italie	72 (29) 216 (29)	Exposition « continue » à des « substances agricoles toxiques »	Âge, sexe, résidence dans la zone d'étude, période d'admission à l'hôpital	1,0 [0,5-1,9]
Savettieri et coll., 1991 <sup>a</sup> Italie	46 (11) 92 (4)	Exposition professionnelle	Âge, sexe, habitat rural/urbain, niveau socio-économique	3,0 [0,4-20,0]
Gunnarson et coll., 1992 <sup>ab</sup> Suède	58 (5) 189 (?) Hommes	Exposition professionnelle	--	1,1 [0,2-5,3]
Chancellor et coll., 1993 <sup>ab</sup> Écosse	103 (27) 103 (22)	Exposition professionnelle pendant au moins 12 mois	Âge, sexe, médecin traitant	1,4 [0,6-3,1] 1,3 [0,6-3,0]
McGuire et coll., 1997 <sup>abc</sup> États-Unis	173 (14) 348 (8)	Évaluation par un hygiéniste industriel de l'exposition professionnelle vie entière	Âge	2,0 [1,1-3,5] 2,4 [1,2-4,8] 0,9 [0,2-3,9]
Morahan et Pamphlett, 2006 <sup>abc</sup> Australie	179 (2) 179 (2)	Exposition professionnelle (agriculture) > 6 mois	Âge, sexe, origine ethnique	1,8 [0,4-7,4] 1,9 [0,4-8,0] Femmes : non calculable
Fang et coll., 2009b États-Unis	109 (1-14) 253 (4-12)	Exposition professionnelle plus de 10 fois	Âge, sexe, région de résidence, éducation	1,1 [0,5-2,2] 1,1 [0,3-4,1] Fongicides 0,2 [0,0-1,6]
Bonvicini et coll., 2010 <sup>abc</sup> Italie	41 (32) 82 (13)	Exposition professionnelle pendant au moins 6 mois	Âge, sexe	3,6 [1,2-11,0] (NA) Hommes 4,4 [1,2-16,7] Femmes 2,4 [0,4-15,0]

Références Pays	Population étudiées N cas (% exposés) N témoins (% exposés)	Exposition	Appariement ou ajustement	OR/HR [IC 95 %]
Furby et coll., 2010 France	108 (16) 122 (6)	Exposition professionnelle	--	<b>3,0 [1,2-7,8]</b>
<b>ÉTUDES DE COHORTE</b>				
Burns et coll., 2000 <sup>b</sup> États-Unis	3 (100) 40 600 (?)	Matrice emploi-exposition parmi des employés (hommes) d'une usine produisant du 2,4-D	Âge, année, statut professionnel (salarie versus intérimaire)	<b>3,5 [1,1-11,1]</b>
Weisskopf et coll., 2009 <sup>a</sup> États-Unis	1 097 (5) 12 917 000 (5) personnes-années	Exposition actuelle ou passée « régulière »	Âge, sexe, tabac, service militaire, éducation, alcool, métier, vitamine E, et onze autres expositions chimiques.	1,1 [0,8-1,4]
Kamel et coll., 2012 (AHS) <sup>a</sup> États-Unis	41 (83) 84 698 (83)	Préparation ou application de pesticides vie entière	Âge, sexe	1,1 [0,4-3,0]

<sup>a</sup> Études prises en compte dans la méta-analyse de Kamel et coll. (2012) ; <sup>b</sup> Études prises en compte dans la méta-analyse de Malek et coll. (2012) chez les hommes. L'odds ratio extrait de l'étude de Morahan et Pamphlett (2006) correspond à l'exposition aux pesticides quelle que soit la source (1,7 [1,0-2,8]) ; <sup>c</sup> Études prises en compte dans la méta-analyse de Malek et coll. (2012) chez les femmes. L'odds ratio extrait de l'étude de Morahan et Pamphlett (2006) correspond à l'exposition aux pesticides quelle que soit la source (1,3 [0,6-2,8]) ; NA : non ajusté

## BIBLIOGRAPHIE

- BEGHI E, LOGROSCINO G, CHIO A, HARDIMAN O, MILLUL A, et coll. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler* 2010, **11** : 289-292
- BEGHI E, LOGROSCINO G, CHIO A, HARDIMAN O, MITCHELL D, et coll. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta* 2006, **1762** : 1150-1157
- BHARUCHA NE, SCHOENBERG BS, RAVEN RH, PICKLE LW, BYAR DP, et coll. Geographic distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology* 1983, **33** : 911-915
- BONVICINI F, MARCELLO N, MANDRIOLI J, PIETRINI V, VINCETI M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita* 2010, **46** : 284-287
- BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30
- CHANCELLOR AM, SLATTERY JM, FRASER H, WARLOW CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, **56** : 1200-1206
- CHIO A, BENZI G, DOSSENA M, MUTANIR, MORA G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005, **128** : 472-476
- CHIO A, CALVO A, DOSSENA M, GHIGLIONE P, MUTANIR, et coll. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler* 2009, **10** : 205-209
- DEAPEN DM, HENDERSON BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986, **123** : 790-799
- FANG F, KAMEL F, LICHTENSTEIN P, BELLOCCO R, SPAREN P, et coll. Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009a, **66** : 94-99
- FANG F, KWEE LC, ALLEN KD, UMBACH DM, YE W, et coll. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010, **171** : 1126-1133
- FANG F, QUINLAN P, YE W, BARBER MK, UMBACH DM, et coll. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2009b, **117** : 1387-1392
- FANG F, VALDIMARSDOTTIR U, BELLOCCO R, RONNEVI LO, SPAREN P, et coll. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol* 2009c, **66** : 515-519
- FURBY A, BEAUVAIS K, KOLEV I, RIVAIN JG, SEBILLE V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 2010, **257** : 792-798
- GALLO V, BUENO-DE-MESQUITA HB, VERMEULEN R, ANDERSEN PM, KYROZIS A, et coll. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol* 2009, **65** : 378-385

GORDON PH, ARTAUD F, AOUBA A, LAURENT F, MEININGER V, et coll. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol* 2011, **26** : 729-737

GRANIERI E, CARRERAS M, TOLA R, PAOLINO E, TRALLI G, et coll. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 1988, **38** : 1604-1608

GUNNARSSON LG, LINDBERG G, SODERFELDT B, AXELSON O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 1991, **83** : 394-398

GUNNARSSON LG, BODIN L, SODERFELDT B, AXELSON O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 791-798

HALEY RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology* 2003, **61** : 750-756

HORNER RD, KAMINS KG, FEUSSNER JR, GRAMBOW SC, HOFF-LINDQUIST J, et coll. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2003, **61** : 742-749

KAMEL F, UMBACH DM, BEDLACK RS, RICHARDS M, WATSON M, et coll. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2012, **33** : 457-462

KAMEL F, UMBACH DM, HU H, MUNSAT TL, SHEFNER JM, et coll. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005, **2** : 195-201

LOGROSCINO G, TRAYNOR BJ, HARDIMAN O, CHIO' A, COURATIER P, et coll. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, **79** : 6-11

LOGROSCINO G, TRAYNOR BJ, HARDIMAN O, CHIO A, MITCHELL D, et coll. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, **81** : 385-390

MALEK AM, BARCHOWSKY A, BOWSER R, OUK A, ALBOTT EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies. *Environmental research* 2012, **117** : 112-119

MARIN B, COURATIER P, PREUX PM, LOGROSCINO G. Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology* 2011, **36** : 29-38

MCGUIRE V, LONGSTRETH WT, JR., NELSON LM, KOEPEL TD, CHECKOWAY H, et coll. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1076-1088

MORAHAN JM, PAMPHLETT R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 2006, **27** : 130-135

MORAHAN JM, YU B, TRENT RJ, PAMPHLETT R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2007, **28** : 532-540

MURPHY M, QUINN S, YOUNG J, PARKIN P, TAYLOR B. Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 2008, **71** : 1889-1895

NOONAN CW, WHITE MC, THURMAN D, WONG LY. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology* 2005, **64** : 1215-1221

PARK RM, SCHULTE PA, BOWMAN JD, WALKER JT, BONDY SC, et coll. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 63-77

PUPILLO E, MESSINA P, LOGROSCINO G, ZOCCOLELLA S, CHIO A, et coll. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry. *Eur J Neurol* 2012, doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03723.x.

SAVETTIERI G, SALEMI G, ARCARA A, CASSATA M, CASTIGLIONE MG, et coll. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991, **10** : 242-245

SELJESETH YM, VOLLSET SE, TYSNES OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology* 2000, **55** : 1262-1266

STRICKLAND D, SMITH SA, DOLLIFF G, GOLDMAN L, ROELOFS RI. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch Neurol* 1996, **53** : 730-733

SUTEDJA NA, VELDINK JH, FISCHER K, KROMHOUT H, HEEDERIK D, et coll. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009, **10** : 302-309

TICOZZI N, LECLERC AL, KEAGLE PJ, GLASS JD, WILLS AM, et coll. Paraoxonase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2010, **68** : 102-107

WANG H, O'REILLY EJ, WEISSKOPF MG, LOGROSCINO G, MCCULLOUGH ML, et coll. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol* 2011, **68** : 207-213

WEISSKOPF MG, MCCULLOUGH ML, MOROZOVA N, CALLE EE, THUN MJ, et coll. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol* 2005a, **162** : 1146-1152

WEISSKOPF MG, MOROZOVA N, O'REILLY EJ, MCCULLOUGH ML, CALLE EE, et coll. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, **80** : 558-561

WEISSKOPF MG, O'REILLY EJ, MCCULLOUGH ML, CALLE EE, THUN MJ, et coll. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005b, **64** : 32-37

WILLS AM, CRONIN S, SLOWIK A, KASPERAVICIUTE D, VAN ES MA, et coll. A large-scale international meta-analysis of paraoxonase gene polymorphisms in sporadic ALS. *Neurology* 2009, **73** : 16-24

# 14

## Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurologique caractérisée par une atrophie cérébrale accompagnée de plaques séniles (dépôts extracellulaires de peptide  $\beta$ -amyloïde) et de dégénérescence neuro-fibrillaire (accumulation de protéine Tau phosphorylée) (Inserm, 2007). Elle est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé, et affecte jusqu'à 40 % des sujets de 85 ans et plus. En dehors de l'âge et du sexe féminin, le seul facteur de risque reconnu de la maladie est l'allèle *epsilon 4* du gène codant pour l'apolipoprotéine E (*APOE4*). D'autres facteurs de risque sont suspectés parmi lesquels les traumatismes crâniens, la dépression, l'âge des parents, les antécédents familiaux de démence, les déficits en vitamine B12 ou en folates, les niveaux plasmatiques élevés en homocystéine ou encore les facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension artérielle. La proportion de cas familiaux est faible (de l'ordre de 10 %), ce qui suggère la possible contribution de facteurs environnementaux parmi lesquels les solvants, les champs électromagnétiques, le plomb, l'aluminium et les pesticides (Santibanez et coll., 2007).

C'est le plus souvent au stade de démence, parfois avancée, que la maladie est identifiée. De nombreux critères de maladie d'Alzheimer ont été proposés. Parmi ceux-ci, les critères de la Classification internationale des maladies (CIM-10, Organisation Mondiale de la Santé, 1993) sont peu utilisés. Il n'en est pas de même des critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV, *American Psychiatric Association*, 1994) et du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, 1984). Ces derniers critères ont une sensibilité globalement satisfaisante (80 % en moyenne) mais une spécificité moindre (de l'ordre de 70 %) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable avec confirmation *post-mortem*. En effet, le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer demeure probabiliste et repose sur une démarche en deux temps avec mise en évidence, dans un premier temps, d'un syndrome démentiel puis mise en évidence des arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Le DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000) a proposé une série de critères permettant d'opérationnaliser le diagnostic de démence : troubles de la mémoire et perturbation d'au moins une autre fonction cognitive (langage, praxie, gnosie, fonctions exécutives...) suffisamment sévères pour retentir sur les activités de la vie quotidienne (Inserm, 2007).

## Exposition aux pesticides et maladie d'Alzheimer

Dans une revue critique menée sur les études publiées jusqu'à juin 2003, 24 articles portant sur le rôle possible de facteurs professionnels dans la survenue de la maladie d'Alzheimer ont été synthétisés (Santibanez et coll., 2007). Parmi ces articles, six abordent les expositions professionnelles aux pesticides et sont globalement jugés de meilleure qualité que ceux portant sur les autres facteurs de risque, sur la base de critères standardisés et systématiques (Santibanez et coll., 2007). Cette revue critique conclut que les pesticides sont le facteur de risque professionnel pour lequel il existe les arguments les plus convaincants concernant un lien avec la maladie d'Alzheimer. Depuis cette revue, trois études sont venues compléter les connaissances disponibles : une cohorte prospective dans l'Utah aux États-Unis (Hayden et coll., 2010), une étude cas-témoins aux États-Unis (Park et coll., 2005), et une étude écologique en Espagne (Parron et coll., 2011) (tableau 14.I). Une étude transversale portant sur la mortalité par pathologies neuro-dégénératives en lien avec les pesticides aux États-Unis peut être ajoutée à ce bilan (Schulte et coll., 1996), portant à 10 le nombre d'études sur la relation entre exposition aux pesticides et maladie d'Alzheimer publiées entre 1985 et 2011.

Cinq de ces études ont un schéma cas-témoins, une étude est transversale, trois sont des cohortes prospectives et une étude est de type écologique. La grande majorité de ces études a été menée en Amérique du Nord : trois sont canadiennes (*Canadian Study on Health and Aging*, 1994 ; Gauthier et coll., 2001 ; Tyas et coll., 2001) et quatre ont été réalisées aux États-Unis (French et coll., 1985 ; Schulte et coll., 1996 ; Park et coll., 2005 ; Hayden et coll. 2010). Une étude a été conduite en Australie (Gun et coll., 1997), et deux en Europe, l'une en France (Baldi et coll., 2003) et l'autre en Espagne (Parron et coll., 2011).

### Études cas-témoins et transversales

Deux études, l'une cas-témoins (Park et coll., 2005) et l'autre transversale (Schulte et coll., 1996) reposent sur des informations succinctes et de validité incertaine, extraites des certificats de décès dans une vingtaine d'États des États-Unis. Elles cherchent à mettre en relation des professions agricoles avec la survenue de décès par maladies neuro-dégénératives, notamment la démence pré-sénile et la maladie d'Alzheimer. Elles n'ont pu mettre en évidence de lien. Cependant, dans l'étude cas-témoins, réalisée entre 1992 et 1998, Park et coll. (2005) ont observé des OR proches de 2 et statistiquement significatifs pour certaines catégories agricoles (chefs d'exploitations), en restreignant les analyses aux décès survenus avant 65 ans.

Les autres études cas-témoins ont analysé les expositions aux pesticides de cas de maladie d'Alzheimer disposant d'un diagnostic clinique, à partir de critères internationaux validés. Parmi les deux études cas-témoins menées au Canada,

l'une (*Canadian Study on Health and Aging*, 1994) était multicentrique et disposait d'un recrutement principalement urbain (populations de 65 ans et plus, recrutées dans 36 villes dans l'ensemble des provinces canadiennes), tandis que l'autre s'est mise en place dans la province de Québec, région fortement sylviicole (Gauthier et coll., 2001). La première apprécie l'exposition professionnelle à l'aide d'un questionnaire en oui/non auprès de 258 cas et 535 témoins. Elle retrouve une élévation du risque de maladie d'Alzheimer de l'ordre du doublement pour les expositions aux pesticides (OR=2,17 [1,25-3,70]) et une élévation de 58 % non significative pour les expositions aux engrais. La seconde étude définit l'exposition aux pesticides de 122 cas et 244 témoins principalement à partir des données des recensements agricoles canadiens concernant les quantités de pesticides épandus annuellement par zone géographique. Aucun lien n'est statistiquement significatif bien qu'une élévation du risque de maladie d'Alzheimer de 62 % pour les expositions aux insecticides ait été observée. De la même manière aux États-Unis, une étude cas-témoins menée dans la région de Minneapolis ne trouve pas d'augmentation de risque auprès de 78 cas et de 124 témoins, en interrogeant des proches sur l'exposition aux pesticides des participants (en oui/non) (French et coll., 1985). Enfin, l'étude australienne portant sur 170 cas et 170 témoins rapporte une élévation de risque non statistiquement significative pour l'exposition aux organophosphorés estimée à l'aide d'une matrice emploi-exposition et de l'avis d'experts (Gun et coll., 1997).

En résumé, la plupart des études cas-témoins ne s'intéresse pas spécifiquement aux pesticides et n'approche les facteurs de risque qu'avec des indicateurs sommaires. De plus, ces études sont confrontées au biais d'information relatif à l'interrogatoire de personnes souffrant de troubles de mémoire. En effet, la reconstitution historique des expositions aux pesticides, complexe pour des patients ne souffrant pas de troubles de mémoire, devient le plus souvent impossible pour les patients atteints d'Alzheimer. La récupération de cette information auprès de proches (en général les conjoints) est également difficile si ceux-ci n'ont pas été eux-mêmes impliqués dans l'activité agricole du patient, et plus spécifiquement dans les opérations de traitement. Une seule étude (canadienne), parmi les cinq, rapporte un excès de risque significatif pour les expositions aux pesticides.

### Études de cohortes

Au cours de la dernière décennie, trois cohortes prospectives ont été menées chez des sujets de 65 ans et plus au Canada (N=694) (Tyas et coll., 2001), en France (N=1 507) (Baldi et coll., 2003) et aux États-Unis (N=3 084) (Hayden et coll., 2010). Elles disposent de diagnostics cliniques de la maladie reposant sur des critères validés. Le nombre de cas incidents identifiés au cours du suivi de ces cohortes (5 à 7 ans selon l'étude) varie entre 36 et

344 cas. L'étude canadienne dispose d'une définition élémentaire de l'exposition fondée sur la déclaration des individus (être agriculteur, avoir utilisé des pesticides ou des engrais, avoir utilisé des défoliants ou des fumigants) (Tyas et coll., 2001). Les deux autres études ont relevé des calendriers professionnels, complétés soit par une expertise (Baldi et coll., 2003) soit par des questions spécifiques auprès des sujets sur les pesticides en général et sur des familles en particulier (organophosphorés, organochlorés dont le DDT, carbamates, méthylbromides) (Hayden et coll., 2010). Les analyses sont ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau d'études ainsi que sur l'*ApoE4 ε4* dans l'étude américaine et le tabagisme dans l'étude française. Dans ces trois cohortes, il a été mis en évidence un risque de maladie d'Alzheimer plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides. L'étude canadienne observe un quadruplement du risque pour les utilisateurs de défoliants et de fumigants (RR=4,35 [1,05-17,90]), et plus d'un doublement de risque pour les agriculteurs (Tyas et coll., 2001). L'étude française trouve un doublement du risque de maladie d'Alzheimer chez les hommes exposés aux pesticides au cours de leur vie professionnelle (RR=2,4 [1,0-5,6]), mais ne trouve pas d'élévation de risque chez les femmes exposées (Baldi et coll., 2003). Dans la plupart des secteurs agricoles, les tâches de traitement des cultures sont dévolues aux hommes. Même si les femmes sont également exposées aux pesticides par la réalisation d'autres tâches (désherbage des cours et des talus, travail au contact des cultures traitées,...), les variations des modes d'exposition des femmes et des hommes pourraient expliquer en partie les différences de résultats. La cohorte américaine met en évidence une élévation de l'ordre de 30 % du risque de démence chez les personnes exposées aux pesticides en général, aux organophosphorés ou aux organochlorés, et de 40 % à 50 % pour ces mêmes expositions en considérant plus spécifiquement les démences d'Alzheimer (Hayden et coll., 2010).

En résumé, trois cohortes rapportent un excès de risque significatif chez les personnes exposées aux pesticides. Dans la cohorte française, le risque est supérieur à 2 uniquement chez les hommes exposés. Ce risque est plus élevé chez les utilisateurs de défoliants et de fumigants que chez les agriculteurs dans l'étude canadienne. Cet excès de risque est de 40 % à 50 % pour les pesticides en général, significatif pour les organophosphorés ou à la limite du seuil de significativité pour les organochlorés dans l'étude américaine.

### Étude écologique

Enfin, la récente étude écologique menée en Andalousie (Parron et coll., 2011) et fondée sur la comparaison des données d'hospitalisation pour maladie d'Alzheimer dans des régions à forte et à faible utilisation de pesticides observe également une élévation significative du risque de cette maladie en relation avec les pesticides (OR=1,65 ; IC 95 % [1,52-1,80]).

**En conclusion**, le nombre d'études explorant l'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer reste aujourd'hui limité, de l'ordre d'une dizaine. Les résultats des études cas-témoins, qui reposent sur des définitions de l'exposition très basiques, ne sont généralement pas concluants. Cependant, trois cohortes prospectives, canadienne, américaine et française, ont identifié une élévation significative du risque pour les utilisations professionnelles de pesticides. Les études ont majoritairement concerné le milieu agricole. Elles n'ont cependant pu conclure pour des substances actives spécifiques. Compte tenu de l'impact des organophosphorés sur l'acétylcholine, neurotransmetteur impliqué dans les processus de mémorisation, deux études ont exploré plus particulièrement cette famille de pesticides : la première trouvait une élévation de risque avec les organophosphorés, mais identique à celle des pesticides dans leur globalité (Hayden et coll., 2010), et la seconde n'explorant que les organophosphorés, ne permettait pas de comparaison avec d'autres pesticides (Gun et coll., 1997). L'utilisation de matrice emploi-exposition ou culture-exposition, qui ne nécessite pas une reconstitution des pesticides fondée sur la mémoire des sujets, pourrait permettre d'évaluer des expositions à des molécules ou des familles spécifiques. D'autres familles de pesticides que les organophosphorés mériteraient également d'être explorées.

## BIBLIOGRAPHIE

BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMED-BRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, et coll. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 409-414

CANADIAN STUDY ON HEALTH AND AGING. Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994, **44** : 2073-2080

FRENCH LR, SCHUMAN LM, MORTIMER JA, HUTTON JT, BOATMAN RA, et coll. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 414-421

GAUTHIER E, FORTIER I, COURCHESNE F, PEPIN P, MORTIMER J, et coll. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001, **86** : 37-45

GUN RT, KORTEN AE, JORM AF, HENDERSON AS, BROE GA, et coll. Occupational risk factors for Alzheimer disease: a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** : 21-27

HAYDEN KM, NORTON MC, DARCEY D, OSTBYE T, ZANDI PP, et coll. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 2010, **74** : 1524-1530

INSERM. Maladie d'Alzheimer, enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Collection Expertise collective, Éditions Inserm, 2007

PARK RM, SCHULTE PA, BOWMAN JD, WALKER JT, BONDY SC, et coll. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 63-77

PARRON T, REQUENA M, HERNANDEZ AF, ALARCON R. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, **256** : 379-385

SANTIBANEZ M, BOLUMAR F, GARCIA AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007, **64** : 723-732

SCHULTE PA, BURNETT CA, BOENIGER MF, JOHNSON J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1281-1288

TYAS SL, MANFREDA J, STRAIN LA, MONTGOMERY PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 590-597

**Tableau 14.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition aux pesticides et maladie d'Alzheimer**

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats (IC 95 %)
<b>ÉTUDES DE COHORTE PROSPECTIVE</b>						
Tyas et coll., 2001 Canada	Âge ≥65 ans Province de Manitoba N=694 Entretien en face à face et questionnaire postal (suivi) Suivi à 5 ans	Diagnostic clinique Critères du NINCDS- ADRDA Cas incidents sur 5 ans : N=36	Défoliants/fumigants (4,1 %) soit 3 cas et 18 témoins exposés Pesticides/engrais (27 %) soit 8 cas et 101 témoins exposés	Pas de précision : questions directes aux personnes ?	Âge Sexe Niveau d'études	Défoliants ou fumigants <b>RR=4,35 [1,05-17,90]</b> Être agriculteur <b>RR=2,59 [1,05-6,40]</b> association disparaissant après ajustement sur défoliants/ fumigants Pesticides/engrais RR=1,45 [0,57-3,68]
Baldi et coll., 2003 France	Âge ≥65 ans Gironde N=1 507 Suivi à 5 ans Entretien en face à face	Diagnostic clinique Critères du DSM-III-R et du NINCDS-ADRDA 71 femmes 25 hommes	320 sujets professionnellement exposés (21,2 %) 414 sujets environnementalement exposés	Exposition professionnelle : calendriers professionnels, expertise ≥ maîtrise emploi exposition, expositions agricoles et non agricoles Scores cumulés/quartiles Exposition environnementale : Urbain/ Rural, % SAU en vigne	Âge Sexe Tabac Niveau d'études	Hommes/exposition professionnelle aux pesticides <b>RR=2,4 [1,0-5,6]</b> Pas de lien chez les femmes Pas de lien avec exposition résidentielle
Hayden et coll., 2010 États-Unis	Âge ≥65 ans Communauté agricole de l'Utah N=3 084 analysés Durée de suivi : 7 ans (moyenne) Entretien en face à face	MMSE et Questionnaire démence Diagnostic clinique Critères du DSM-III-R et du NINCDS-ADRDA 500 démences incidentes, 344 maladies d'Alzheimer	572 exposés aux pesticides (18,5 % dont 40 % dans une profession principale agricole)	Questionnaires professionnels/ pesticides Questions sur les pesticides en général puis auto-déclaration sur les OP, carbamates, OC (DDT) et méthyl bromide	Âge Sexe Niveau d'études ApoE4 e4	Démences/pesticides Tous <b>RR=1,38 [1,09-1,76]</b> OP <b>RR=1,31 [0,96-1,78]</b> OC <b>RR=1,33 [0,96-1,85]</b> Alzheimer/pesticides Tous <b>RR=1,42 [1,06-1,91]</b> OP <b>RR=1,53 [1,05-2,23]</b> OC <b>RR=1,49 [0,99-2,24]</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats (IC 95 %)
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>						
French et coll., 1985 États-Unis	Cas hospitaliers et témoins du même hôpital de Minneapolis (N=76 +76) + témoins proches des cas (N=48)	Critères cliniques, exclusion de démences avec étiologie définitive Diagnostic autopsique (16 cas) 76 cas (hommes) 124 témoins	Non précisée	Interrogatoire auprès de proches : questions directes « Oui/Non » ? Non précisé	Appariement sur âge, sexe, race	Pesticides professionnels OR=0,80 [0,29-2,19]
Canadian Study on Health and Aging, 1994 Canada	Âge ≥65 ans Ensemble des provinces canadiennes (sauf Ontario) Bases de l'assurance maladie Étude multicentrique (36 villes)	MMSE (score=78 %) et diagnostic clinique Critères du DSM-III-R et du NINCDS-ADRDA 258 cas 535 témoins	33 cas et 30 témoins exposés aux pesticides (11,5 %) 29 cas et 29 témoins exposés aux engrais (11,1 %)	Pas de précision : questions directes aux personnes ?	Appariement de fréquence sur résidence (institution/ domicile), âge, centre Ajustement sur sexe, niveau d'études	Exposition professionnelle aux pesticides <b>OR=2,17 [1,25-3,70]</b> Pas de relation dose-effet Exposition professionnelle aux engrais OR=1,58 [0,81-3,10] Pas de relation dose-effet
Gun et coll., 1997 Australie	Cas hospitaliers Témoins hospitaliers	Diagnostic clinique Critères du NINCDS-ADRDA 170 cas (64 hommes et 106 femmes) 170 témoins	2,9 % chez les cas et 1,2 % chez les témoins	Exposition professionnelle aux OP : calendriers professionnels, matrice emploi exposition du NIOSH, expertise par 3 hygiénistes des expositions par emploi (probabilité et intensité), index d'exposition cumulée	Appariement sur sexe et âge	OP professionnels OR=2,54 [0,41-27,06]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats (IC 95 %)
Gauthier et coll., 2001 Canada	1 924 participants (programme de santé de province de Québec) 70 ans et plus	MMSE (Score=78 %) et diagnostic clinique Critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRDA 122 cas 244 témoins mais seules 67 paires sont analysées (données manquantes)	Non précisée	Contexte de la sylviculture (arsénicaux, DDT, prophlamidon, fenitrothion, novathion, diméthoate, matacil) et de l'agriculture Exposition environnementale : données des recensements agricoles (RA) (surface traitée par des insecticides ou des herbicides dans la commune de résidence) Exposition professionnelle : calendriers professionnels auprès des proches + matrice emploi-exposition du NIOSH concernant neurotoxiques + expertise concernant les pesticides	ApoE Niveau d'études Antécédents familiaux Exposition professionnelle à des neurotoxiques	Pesticides professionnels Pas de lien Herbicides/RA OR=1,07 [0,39-2,54] Insecticides/RA OR=1,62 [0,64-4,11] Pesticides/RA OR=0,97 [0,38-2,54]
Park et coll., 2005 Etats-Unis	22 États 1992-1998	Cause de mortalité Code 331.0 pour maladie d'Alzheimer et 290.1 pour démeence présénile (CIM 9) Cas : décès/ces causes Témoins : autres décès	Non précisé	Profession principale relevée sur certificats de décès Professions agricoles (1) Employés agricoles avec exposition probable aux pesticides (2) Chefs d'exploitation (3)	Âge Race Sexe Région Statut socioéconomique	Élévation significative du risque de mortalité seulement pour les les décès avant 65 ans Démence présénile (1) <b>OR=1,86</b> [1,02-3,13] (2) <b>OR=1,59</b> [0,84-2,76] (3) <b>OR=2,22</b> [1,10-4,05] Maladie d'Alzheimer (1) <b>OR=1,16</b> [0,70-1,80] (2) <b>OR=1,23</b> [0,75-1,91] (3) <b>OR=1,76</b> [1,04-2,81]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats (IC 95 %)
<b>ÉTUDE TRANSVERSALE</b>						
Schulte et coll., 1996 États-Unis	27 États Certificats de décès (PMR)	Cause de mortalité Code 331.0 pour maladie d'Alzheimer et 290.1 pour démence pré-sénile (CIM 9) 1.30 420 décès	Non précisée	Profession principale relevée sur certificats de décès	Sexe Ethnie	Excès de démence présénile chez les horticulteurs (hommes, blancs), dans les métiers liés à l'agriculture (femmes blanches). Pas d'excès dans les professions agricoles pour la maladie d'Alzheimer
<b>ÉTUDE ÉCOLOGIQUE</b>						
Parron et coll., 2011 Espagne	Données d'hospitalisation Andalouse	Prévalence de diverses maladies neurologiques (dont maladie d'Alzheimer) (N=3 529)	Pas de donnée individuelle d'exposition	Exposition environnementale ; surface agricole et quantités de pesticides vendues dans chaque zone ; deux classes de zones (forte utilisation de pesticides vs basse)	Ajustement sur sexe, âge Interaction sexe x exposition	Maladie d'Alzheimer <b>OR=1,65 [1,52-1,80]</b>

Abréviations : CIM-9 : Classification internationale des maladies, neuvième révision ; DSM-III-R : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised* ; MMSE : *Mini-Mental State Examination* ; NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* ; NIOSH : *National Institute for Occupational Safety and Health* ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; PMR : *Proportionate Mortality Ratio* ; SAU : Surface agricole utile

# 15

## Troubles cognitifs

Au cours du traitement de l'information, le cerveau met en œuvre des processus divers et complexes impliquant notamment la mémoire, l'attention, le jugement, la compréhension et le raisonnement, afin de produire des réponses adaptées. Un certain nombre d'agents environnementaux sont suspectés de perturber le bon fonctionnement du système nerveux central. Il s'agit en particulier d'agents minéraux tels que l'aluminium, l'arsenic, le plomb, le mercure, le manganèse, de solvants organiques divers tels que les alcools, les cétones, les glycols, de gaz comme le monoxyde de carbone ou encore de pesticides. Ces effets ont été largement documentés en milieu professionnel pour certains neurotoxiques tels que les solvants organiques susceptibles d'induire des troubles neurocomportementaux caractérisés.

Cependant, de nombreuses incertitudes persistent, à la fois sur l'éventail des expositions professionnelles pouvant perturber le fonctionnement du système nerveux central, sur la réversibilité des troubles survenant lors d'intoxications aiguës massives, et sur la survenue de troubles chroniques à la suite d'expositions modérées mais répétées. Par ailleurs, les troubles cognitifs accompagnent ou sont prédictifs de maladies neuro-dégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, ce qui suggère l'existence possible de facteurs étiologiques et/ou des mécanismes communs.

Les tests neuropsychologiques permettant de mesurer, de manière standardisée et normalisée, les capacités de mémoire, de langage, d'attention, de perception sont nombreux et sont utilisés aussi bien à des fins cliniques que de recherche. De manière schématique, il existe des échelles qui mesurent le fonctionnement cognitif global et d'autres qui explorent un secteur cognitif de manière approfondie mais, les différentes fonctions ne sont jamais complètement dissociées. De plus, selon les caractéristiques des populations étudiées (niveau d'études, langages) et/ou les finalités des études, le nombre de tests et le contenu même de ceux-ci donnent fréquemment lieu à des versions adaptées. Il faut noter qu'une des difficultés de ces études est la prise en compte du niveau d'éducation, fortement lié aux performances cognitives. Si cette prise en compte est imparfaite, un biais résiduel sous-estimant ou surestimant les associations pourrait persister.

## **Exposition aiguë aux pesticides : études transversales comparant des personnes ayant été intoxiquées à des personnes non intoxiquées**

Le possible impact des pesticides sur le fonctionnement cérébral a été évoqué en raison de l'identification clinique d'altérations chroniques des fonctions cognitives chez certains patients dans les suites d'intoxications aiguës par des organophosphorés. En effet, le mode d'action même de ces substances vis-à-vis des insectes, basé sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE)<sup>56</sup>, laissait craindre des effets similaires chez l'Homme. Aussi les premières études d'observation visaient à étudier la fréquence de manifestations neurologiques chroniques à distance d'intoxications aiguës par ces substances.

Il y a une vingtaine d'années, trois études américaines (Colorado/Texas, deux en Californie) et une étude au Nicaragua, selon un schéma transversal, ont comparé les performances aux tests neurocomportementaux de personnes ayant subi une intoxication massive par des organophosphorés et identifiées par des centres hospitaliers, aux performances des proches de ces patients n'ayant pas été eux-mêmes intoxiqués (Savage et coll., 1988 ; Rosenstock et coll., 1991 ; Reidy et coll., 1992 ; Steenland et coll., 1994) (tableau 15.I). Ces études ont mis en évidence un abaissement des performances aux tests neurocomportementaux chez les sujets ayant été intoxiqués par des organophosphorés concernant diverses fonctions cognitives, notamment l'attention visuelle, la mémoire et l'abstraction. Cependant, le délai entre l'intoxication et l'examen cognitif était très variable (de quelques mois à plusieurs années voire décennies), de même que la nature des organophosphorés impliqués dans l'intoxication, et le mode d'intoxication.

Plus récemment, dans une étude menée selon le même schéma, chez des ouvriers travaillant dans des bananeraies au Costa Rica, un abaissement des performances aux tests a été observé chez des ouvriers intoxiqués par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comparés à ceux non intoxiqués (Wesseling et coll., 2002). Les effets semblaient plus prononcés pour les personnes intoxiquées par des organophosphorés par rapport à ceux qui l'avaient été par un carbamate (carbofuran, oxamyl). Une étude comparable a également été réalisée plus récemment dans le sud de l'Espagne, en adjoignant aux groupes de personnes intoxiquées et non intoxiquées par des organophosphorés, un groupe de personnes exposées à ces substances de manière chronique par leur activité professionnelle dans des serres horticoles (Roldan Tapia et coll., 2006). Une baisse des performances était là aussi observée chez les personnes ayant subi une intoxication, et celle-ci était comparable à celle des personnes exposées professionnellement pour des durées de 10 années ou plus, sans manifestation d'intoxication aiguë. Enfin,

---

56. Cette inhibition entraîne une accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique et ainsi une paralysie musculaire par une sur stimulation cholinergique

dans les suites d'un attentat au gaz sarin (organophosphoré) dans le métro de Tokyo, des troubles de la mémoire ont été observés trois ans après l'événement parmi les personnes ayant subi une intoxication (Nishiwaki et coll., 2001).

En résumé, les études tendent à montrer une baisse des performances chez les personnes ayant subi une intoxication, et d'après une étude, elle est comparable à celle des personnes exposées professionnellement pendant 10 années ou plus.

### **Exposition chronique aux pesticides : études transversales comparant des personnes exposées de manière chronique à des personnes non exposées**

Une quinzaine d'études ont également adopté un schéma transversal, non plus pour déceler les effets retardés sur les fonctions cognitives d'expositions massives, mais pour rechercher l'effet d'expositions chroniques, essentiellement professionnelles. Ces études comparaient à un temps donné, un groupe de sujets exposés de manière prolongée aux pesticides à un groupe de sujets non exposés. La grande majorité de ces études se sont focalisées sur les organophosphorés ou autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que les insecticides carbamates. Seules cinq études se sont également intéressées à d'autres substances : une étude a porté sur des ouvriers exposés aux pesticides utilisés dans la culture de fougères, d'agrumes et de pépinières (Kamel et coll., 2003), une autre sur des expositions agricoles non spécifiques (Rohlman et coll., 2007), deux ont inclus des expositions aux organochlorés (Steenland et coll., 2000 ; Van Wendel de Joode et coll., 2001), et une dernière étude portait sur le personnel de bord des avions afin d'observer les effets des expositions aux pyréthrinoides (Kilburn, 2004).

Ces études se sont déroulées dans des contextes très divers, mais généralement spécifiques et caractérisés par l'importance de la lutte contre les insectes : culture du coton en Égypte (Farahat et coll., 2003) ; culture des fruits en Afrique du Sud (London et coll., 1997), au sud de l'Espagne (Roldan Tapia et coll., 2005), au Costa Rica (Wesseling et coll., 2002), au Royaume-Uni (Stephens et Sreenivasan, 2004) et dans l'Oregon (Rothlein et coll., 2006) ; culture des légumes en Équateur (Cole et coll., 1997) ; désinsectisation des moutons au Royaume-Uni (Stephens et coll., 1995 ; Mackenzie-Ross et coll., 2010), désinsectisation dans le cadre de la lutte contre la malaria au Costa Rica (Van Wendel de Joode et coll., 2001) ou utilisation de termiticides en Caroline du Nord (Steenland et coll., 2000).

L'évaluation portait sur un nombre limité de personnes exposées, parfois inférieur à 50. Seules trois études incluaient plus de 200 personnes exposées (London et coll., 1997 ; Gomes 1998, Kamel et coll., 2003). Toutes ont procédé par des entretiens en face à face au cours desquels une série de tests neurocomportementaux a

été administrée. Ces tests étaient divers et en nombre variable, incluant parfois la batterie proposée par l'OMS en 1987 (*Neurobehavioral Core Test Battery*). La diversité des atteintes neurotoxiques susceptibles d'être identifiées en présence de pesticides, et l'évolution permanente des connaissances dans le domaine de la neuropsychologie, ont conduit les chercheurs à compléter ou remplacer cette batterie « de base » par des tests explorant des domaines spécifiques du système nerveux central. Compte tenu de cette diversité, il n'est pas facile d'effectuer des comparaisons dans les tests utilisés, qui, même sous des appellations identiques pouvaient faire appel à des protocoles différents. Les domaines explorés étaient notamment l'aptitude intellectuelle globale, l'attention, la concentration, l'orientation, la mémoire, la perception visuelle, les aptitudes constructives et motrices, le langage... À ces tests neurocomportementaux, d'autres explorations du système nerveux étaient ajoutées dans certaines études : tests de conduction nerveuse, de sensibilité vibratoire, d'équilibre postural, questionnaire sur les symptômes neurologiques, évaluation de personnalité, électroencéphalogramme (Korsak et Sato, 1977 ; Misra et coll., 1994).

Concernant l'exposition, elle pouvait être déterminée par des dosages biologiques (mesure de l'acétylcholinestérase globulaire et/ou plasmatique, butylcholinestérase plasmatique, métabolites urinaires des organophosphorés), et/ou par des questionnaires retraçant un historique professionnel de durée variable (de quelques mois à l'ensemble de la carrière). Ces marqueurs biologiques ne sont cependant le reflet que d'expositions récentes et ne traduisent aucunement les expositions sur l'ensemble de la vie professionnelle des individus. L'étude de Rothlein et coll. (2006) recherchait également des métabolites dans l'environnement domestique (poussières de maison). Les antécédents d'intoxication aiguë récente ou ancienne étaient généralement recherchés, parfois objectivés par des mesures de l'acétylcholinestérase, afin de les distinguer des expositions chroniques sans épisode aigu.

Certaines de ces études transversales n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition et les performances cognitives (Rodnitzky, 1975 ; London et coll., 1997 ; Fiedler et coll., 1997 ; Ames et coll., 1995 ; Steenland et coll., 2000). Ces résultats négatifs peuvent traduire une réelle absence d'effet mais pourraient aussi s'expliquer par une insuffisance de contraste d'exposition entre les groupes étudiés et/ou un délai insuffisant entre l'exposition et la mesure des performances. La plupart des études ont cependant conclu à des altérations modérées des performances aux tests, impliquant en particulier l'attention, chez des sujets exposés professionnellement de manière chronique aux pesticides (tableau 15.I).

En résumé, les études ont pris en considération des expositions professionnelles aux pesticides et en particulier aux organophosphorés dans des contextes très divers. Une majorité de ces études rapportent des altérations modérées des performances aux tests d'attention.

## Exposition aiguë ou chronique aux pesticides : études de suivi (avant/après exposition) et études de cohorte

Peu d'études ont pris en considération la dimension longitudinale de l'impact des pesticides sur les fonctions cognitives et cherché à caractériser les performances chez un même sujet à plusieurs temps de son parcours professionnel.

Une étude a procédé à une comparaison avant et après une journée de traitement comportant une utilisation de pesticides organophosphorés en Californie lors d'une campagne de désinsectisation par le diazinon contre les coccinelles (Maizlish et coll., 1987). Trois autres études ont comparé les performances avant et après une saison de traitement par des organophosphorés chez des ouvriers travaillant dans des vergers (Daniell et coll., 1992), dans le contexte d'entreprises de jardinage en Pologne (Bazylewicz-Walczak et coll., 1999) ou dans des plantations de tabac (Salvi et coll., 2003). Aucune de ces études n'a pu conclure à une modification significative des performances cognitives après une journée ou une saison de traitement, même si la comparaison avec un groupe non exposé mettait en évidence des différences avec les sujets exposés.

Par ailleurs, quatre cohortes ont permis d'étudier de manière longitudinale des effets à plus long terme, l'une en population générale au Pays-Bas (Bosma et coll., 2000), la seconde dans le secteur viticole en France (Baldi et coll., 2001 et 2011), la troisième portant sur des personnes ayant été (ou non) intoxiquées par des organophosphorés au Nicaragua (Delgado et coll., 2004), enfin l'*Agricultural Heath Study* aux États-Unis (Starks et coll., 2012).

La cohorte menée aux Pays-Bas portait sur 1 069 personnes âgées de 50 à 80 ans à l'inclusion, réinterrogées après 3 ans de suivi. La dégradation des performances cognitives a été évaluée par une série de tests neurocomportementaux effectués à l'inclusion et au suivi. L'analyse longitudinale mettait en évidence un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la dégradation des performances cognitives, avec un risque non significatif pour les personnes déclarant avoir utilisé des pesticides, et un risque significatif (OR=2,0 (IC 95 % [1,3-3,2])) dans les analyses prenant en compte la probabilité d'exposition estimée à partir du calendrier professionnel des individus (Bosma et coll., 2000).

La cohorte française Phytoneer en Gironde incluait 917 salariés affiliés à la Mutualité Sociale Agricole et mettait en évidence dès l'inclusion un risque accru de performances abaissées chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (Baldi et coll., 2001). Ce résultat était confirmé par le suivi à 4 ans de la cohorte qui de plus mettait en évidence une dégradation plus marquée au cours du temps de certains tests (MMSE et test de Stroop) chez les personnes exposées (Baldi et coll., 2011).

La cohorte du Nicaragua incluait 77 personnes ayant subi une intoxication aux organophosphorés avec hospitalisation et 39 personnes non exposées, les deux groupes ayant été testés à l'inclusion, puis lors de deux suivis (entre 24 et 180 jours, et entre 416 et 1 251 jours). Chez les personnes intoxiquées, des perturbations transitoires de la mémoire verbale et des troubles visuo-moteurs persistants étaient observés (Delgado et coll., 2004).

Sur un sous échantillon de l'*Agricultural Health Study* (N=701), des tests neurocomportementaux ont été administrés afin d'étudier la relation entre performances et expositions à 16 organophosphorés distincts, notamment le nombre de jours cumulés au cours de la vie. Les résultats obtenus étaient peu concordants : des baisses de performances en particulier aux tests de vitesse motrice et de perception visuelle étaient observées avec deux organophosphorés alors que pour 5 autres molécules des améliorations des performances étaient mises en évidence. De plus, des divergences étaient observées entre les deux États participant à la cohorte (Starks et coll., 2012).

En résumé, certaines études ayant effectué une analyse longitudinale mettent en évidence un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la dégradation des performances cognitives. En Gironde, la cohorte française Phytoneer constate une baisse des performances cognitives à l'inclusion et au suivi chez les personnes exposées.

## **Exposition chronique aux pesticides : revues de la littérature**

Entre 2002 et 2012, quatre revues et une méta-analyse ont été réalisées concernant les effets des pesticides sur le fonctionnement du système nerveux central (tableau 15.II). Les deux premières ne précisaient pas de stratégie de recherche concernant les articles inclus (Jamal et coll., 2002 ; Kamel et Hoppin, 2004), alors que les trois plus récentes précisaient des mots clés, ciblant des pathologies neurocomportementales (Colosio et coll., 2009 ; Rohlman et coll., 2011 ; Ismail et coll., 2012). Seule la revue de Kamel et Hoppin n'était pas centrée sur les organophosphorés et examinait des effets neurologiques divers incluant également les pathologies neurodégénératives. Les quatre autres synthétisaient les études portant sur les effets chroniques des organophosphorés avec ou sans manifestation aiguë ; la revue de Rohlman et coll. (2011) était en lien avec les niveaux de biomarqueurs plasmatiques ou urinaires.

Jamal et coll. (2002) observent qu'en présence de manifestations aiguës de neurotoxicité, la totalité des études (N=11) mettait en évidence un lien entre une exposition chronique aux organophosphorés et la survenue de troubles

cognitifs, et qu'en l'absence de ces manifestations (N=31), l'ensemble des études expérimentales et 80 % des études épidémiologiques concluaient également positivement.

Kamel et Hoppin concluent dans le même sens, à la fois concernant la cognition (16 études positives soit 76 %) et la psychomotricité (14 études positives soit 82 %), de même que Rohlman et coll. (2011) qui identifient également une majorité d'études associant l'exposition aux organophosphorés à des altérations des performances cognitives (79 %).

Cependant, la synthèse de Rohlman et coll. (2011) souligne que le niveau des biomarqueurs étudiés (AChE ou métabolites urinaires) n'est qu'exceptionnellement corrélé aux effets observés. Le constat de Colosio et coll. (2009) est moins net : son analyse restreinte aux organophosphorés n'identifie que 9 études positives (47 %), soit moins que d'études non concluantes (N=4) ou négatives (N=6).

À partir de 17 études, Ismail met en évidence une baisse des performances aux tests explorant l'attention, les capacités visio-motrices, l'abstraction verbale, et la perception, mais il souligne l'hétérogénéité des études (Ismail et coll., 2012).

En résumé, la plupart des revues de littérature suggèrent un lien entre une exposition chronique aux organophosphorés et la survenue de troubles cognitifs avec ou sans manifestation aiguë sans toutefois de corrélation avec le niveau des biomarqueurs étudiés. Une première méta-analyse rassemblant la majorité des études de cohortes (applicateurs et agriculteurs) confirme une augmentation significative de certains déficits cognitifs (attention, capacités visuo-motrices, abstraction verbale, perception) chez les agriculteurs après une exposition chronique aux pesticides.

**En conclusion**, à ce jour, près d'une quarantaine d'études épidémiologiques ont recherché des effets sur les fonctions neurologiques centrales des sujets professionnellement exposés aux pesticides. La majorité de ces études sont de nature transversale, comparant les performances cognitives en fonction du statut oui/non vis-à-vis de l'exposition aux pesticides. Une partie d'entre elles portait sur des populations intoxiquées de manière aiguë par des organophosphorés, et une autre partie, plus nombreuse, sur des expositions chroniques sans manifestation aiguë. Quelques études ont adopté un schéma longitudinal. Globalement, comme en attestent les synthèses réalisées sur ce sujet, les études tendent à mettre en évidence des altérations des performances chez les personnes exposées, de manière plus claire chez celles avec des antécédents d'intoxication aiguë. Les altérations observées concernaient un éventail large de fonctions neurologiques centrales. Il pouvait s'agir dans le domaine cognitif de détérioration de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage, ou

encore des difficultés motrices et/ou sensorielles. Très peu d'études se sont intéressées à des pesticides autres que les organophosphorés et/ou les carbamates, mais elles ont également montré des associations positives. Ces études reposent sur des tests neurocomportementaux se déroulant lors d'entrevues en face à face. Cette approche limite le nombre de sujets interrogés (rarement plus de quelques dizaines), mais permet une meilleure détermination des expositions, réalisée soit par questionnaire, soit par la mesure de biomarqueurs d'effets (AChE) ou d'exposition (métabolites urinaires). Néanmoins, comme l'ont montré Rohlman et coll. (2011) dans leur récente synthèse, ces niveaux en biomarqueurs n'étaient qu'exceptionnellement corrélés aux effets de santé observés, ce qui s'explique aisément par leur brève demi-vie. Dans quelques études, des efforts spécifiques ont été développés pour quantifier les expositions soit à partir de la simple durée des expositions, soit par le développement d'index fondés sur des observations de terrain, ou sur la mise au point de matrices. Certaines de ces études ont montré qu'une durée d'exposition d'au moins dix années semblait nécessaire pour voir apparaître les troubles. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les expositions les plus élevées, sur la base d'index prenant en compte les intensités liées aux tâches, s'accompagnaient d'une détérioration plus nette des performances. La mise en évidence de ces baisses de performance peut laisser craindre des détériorations s'aggravant au cours du temps, susceptibles de prédire ou d'accompagner des pathologies neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

## BIBLIOGRAPHIE

AMES RG, STEENLAND K, JENKINS B, CHRISLIP D, RUSSO J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 1995, **50** : 440-444

BALDI I, FILLEUL L, MOHAMMED-BRAHIM B, FABRIGOULE C, DARTIGUES JF, et coll. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 839-844

BALDI I, GRUBER A, RONDEAU V, LEBAILLY P, BROCHARD P, et coll. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: results from the 4-year follow-up of the PHYTONER study. *Occup Environ Med* 2011, **68** : 108-115

BAZYLEWICZ-WALCZAK B, MAJCAKOWA W, SZYMCZAK M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999, **20** : 819-826

BOSMA H, VAN BOXTEL MP, PONDS RW, HOUX PJ, JOLLES J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000, **356** : 912-913

COLE DC, CARPIO F, JULIAN J, LEON N, CARBOTTE R, et coll. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997, **19** : 277-286

COLOSIO C, TIRAMANI M, BRAMBILLA G, COLOMBI A, MORETTO A. Neurobehavioural effects of pesticides with special focus on organophosphorus compounds: which is the real size of the problem? *Neurotoxicology* 2009, **30** : 1155-1161. Epub 2009 Sep 12

DANIELL W, BARNHART S, DEMERS P, COSTA LG, EATON DL, et coll. Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *Environ Res* 1992, **59** : 217-228

DELGADO E, MCCONNELL R, MIRANDA J, KEIFER M, LUNDBERG I, et coll. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 362-370

FARAHAT TM, ABDELRASOUL GM, AMR MM, SHEBL MM, FARAHAT FM, et coll. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 279-286

FIEDLER N, KIPEN H, KELLY-MCNEIL K, FENSKE R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 487-496

GOMES J, LLOYD O, REVITT MD, BASHA M. Morbidity among farm workers in a desert country in relation to long-term exposure to pesticides. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 213-219

ISMAIL A, BODNER T, ROHLMAN D. Neurobehavioral performance among agricultural workers and pesticide applicators: a meta-analytic study. *Occup Environ Med* 2012, **69** : 457-464

JAMAL GA, HANSEN S, JULU PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002, **181-182** : 23-33

KAMEL F, ROWLAND AS, PARK LP, ANGER WK, BAIRD DD, et coll. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1765-1772

KAMEL F, HOPPIN JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 950-958

KILBURN KH. Effects of onboard insecticide use on airline flight attendants. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 284-291

KORSAK RJ, SATO MM. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. *Clin Toxicol* 1977, **11** : 83-95

LONDON L, MYERS JE, NELL V, TAYLOR T, THOMPSON ML. An investigation into neurologic and neurobehavioral effects of long-term agrichemical use among deciduous fruit farm workers in the Western Cape, South Africa. *Environ Res* 1997, **73** : 132-145

MACKENZIE ROSS SJ, BREWIN CR, CURRAN HV, FURLONG CE, ABRAHAM-SMITH KM, et coll. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 452-459

MAIZLISH N, SCHENKER M, WEISSKOPF C, SEIBER J, SAMUELS S. A behavioral evaluation of pest control workers with short-term, low-level exposure to the organophosphate diazinon. *Am J Ind Med* 1987, **12** : 153-172

MISRA UK, PRASAD M, PANDEY CM. A study of cognitive functions and event related potentials following organophosphate exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994, **34** : 197-203

NISHIWAKI Y, MAEKAWA K, OGAWA Y, ASUKAIN, MINAMI M, et coll. Effects of sarin on the nervous system in rescue team staff members and police officers 3 years after the Tokyo subway sarin attack. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 1169-1173

REIDY TJ, BOWLER RM, RAUCH SS, PEDROZA GI. Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Arch Clin Neuropsychol* 1992, **7** : 85-95

RODNITZKY RL. Occupational exposure to organophosphate pesticides: a neurobehavioral study. *Arch Environ Health* 1975, **30** : 98-103

ROHLMAN DS, LASAREV M, ANGER WK, SCHERER J, STUFFEL J, et coll. Neurobehavioral performance of adult and adolescent agricultural workers. *Neurotoxicology* 2007, **28** : 374-380

ROHLMAN DS, ANGER WK, LEIN PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 268-276

ROLDAN-TAPIA L, PARRON T, SANCHEZ-SANTED F. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2005, **27** : 259-266

ROLDAN-TAPIA L, NIETO-ESCAMEZ FA, AGUILA EM, LAYNEZ F, PARRON T, et coll. Neuropsychological sequelae from acute poisoning and long-term exposure to carbamate and organophosphate pesticides. *Neurotoxicology and Teratology* 2006, **28** : 694-703

ROSENSTOCK L, KEIFER M, DANIELL WE, MCCONNELL R, CLAYPOOLE K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 1991, **338** : 223-227

ROTHLEIN J, ROHLMAN D, LASAREV M, PHILLIPS J, MUNIZ J, et coll. Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 691-696

SALVI RM, LARA DR, GHISOLFI ES, PORTELA LV, DIAS RD, et coll. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci* 2003, **72** : 267-271

SAVAGE EP, KEEFE TJ, MOUNCE LM, HEATON RK, LEWIS JA, et coll. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 38-45

STARKE SE, GERR F, KAMEL F, LYNCH CF, JONES MP, et coll. Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Neurotoxicol Teratol* 2012, **34** : 168-176

STEENLAND K, JENKINS B, AMES RG, O'MALLEY M, CHRISLIP D, et coll. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994, **84** : 731-736

STEENLAND K, DICK RB, HOWELL RJ, CHRISLIP DW, HINES CJ, et coll. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 293-300

STEPHENS R, SPURGEON A, CALVERT IA, BEACH J, LEVY LS, et coll. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995, **345** : 1135-1139

STEPHENS R, SREENIVASAN B. Neuropsychological effects of long-term low-level organophosphate exposure in orchard sprayers in England. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 566-574

VAN WENDEL DE JOODE B, WESSELING C, KROMHOUT H, MONGE P, GARCIA M, et coll. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001, **357** : 1014-1016

WESSELING C, KEIFER M, AHLBOM A, MCCONNELL R, MOON JD, et coll. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002, **8** : 27-34

**Tableau 15.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre pesticides et troubles cognitifs**

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES : INTOXICQUÉS/NON INTOXICQUÉS</b>						
Savage et coll., 1988 États-Unis (Colorado et Texas)	100 paires d'individus appariés Intoxiqués : OPa, 16-70 ans, >3 mois avant entretien, sans antécédents neurologiques, alcool... Non intoxiqués : proches des intoxiqués et sources variées	Examen neurologique, EEG Tests neurocomportementaux (WAIS...) Tests de personnalité Tests réalisés en moyenne 9 ans après l'intoxication	Diversité des contextes professionnels	Intoxications aiguës : méthylparathion, parathion, disyston, malathion, mévinphos, bidrine, TEPP, dioxathion, DEF, Phorate AChE et niveau en organochlorés	Âge, sexe, niveau d'études, profession, ethnie	EEG : pas de différence significative Examen clinique : pas de différence Performances abaissées aux tests pour des fonctions cognitives variées
Rosenstock et coll., 1991 Nicaragua	1986-1988 Intoxiqués : hommes de 15-44 ans hospitalisés pour intoxication aiguë aux OP hors suicide (N=36) Non intoxiqués : proches des intoxiqués (N=25)	Tests neurocomportementaux : sous groupe de tests d'une batterie de tests de l'OMS et autres tests Questionnaire de 16 items pour les symptômes Tests réalisés en moyenne 2 ans après l'intoxication	69 % des non intoxiqués et 100 % des intoxiqués ont une exposition professionnelle	Intoxication aiguë Peu d'exposition professionnelle dans les trois mois avant les tests (N=9)	Âge, niveau d'études, alcool	Détérioration des performances chez les personnes intoxiquées Davantage de symptômes rapportés parmi les intoxiqués
Reidy et coll., 1992 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : hommes hispaniques ayant subi deux intoxications : mévinphos en 1981 ; mévinphos, méthomyl, manèbe en 1984 Non intoxiqués : ouvriers usine d'emballage	Tests neurocomportementaux Espagnol Tests réalisés 2 ans après le 2 <sup>e</sup> épisode d'intoxication Échelles d'anxiété et de dépression	45 % d'intoxiqués ont travaillé ≥ 16 ans en agriculture	Intoxication au mévinphos, méthomyl, manèbe	Caractéristiques des deux groupes sont identiques (âges, niveau d'étude, et consommation d'alcool)	Performances abaissées chez les intoxiqués aux tests de vitesse motrice, coordination, mémoire visuo-spatiale Élévation des scores d'anxiété et de dépression chez les exposés Plus de symptômes

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Steenland et coll., 1994 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : OP, 1982-1990, hommes ≥ 16 ans, prise en charge médicale. Cas certains ou probables selon symptômes AChE... Non intoxiqués : proches des intoxiqués	Conduction nerveuse Sensibilité vibratoire 8 tests Anglais/Espagnol + 2 autres tests Stabilité posturale Examen neurologique		Intoxications aiguës : chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, déméton méthyl, mévinphos, parathion, phosalone, autres	Âge, ethnité, IMC, niveau études, langue, sommeil, alcool, tabac, café, médicaments	Performances abaissées Toutes intoxications (certaines + probables) : attention visuelle Intoxications certaines : sensibilité vibratoire Intoxication + hospitalisation : attention visuelle, test <i>Symbol Digit</i> , sensibilité vibratoire Plus net si davantage de jours d'arrêt de travail. Pas de différence en fonction de l'année d'intoxication
Nishiwaki et coll., 2001 Tokyo	Intoxiqués par le gaz sarin (OP) lors de l'attentat de Tokyo en 1995 Intoxiqués : 27 personnels de secours + 30 policiers Non intoxiqués : 52 personnes des mêmes services	5 tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> , temps de réaction simple, temps de réaction au choix, <i>Digit Span</i> , Benton Évaluation du stress traumatique Questionnaire de santé générale	Délai d'environ 3 ans depuis l'attentat	Intoxication au gaz sarin Forte si hospitalisation (N=25) Faible si seulement consultation (N=29)	Âge, tabac, alcool, niveau d'études, autres produits chimiques	Moins bonne performance au <i>Digit Span</i> (à rebours) chez les intoxiqués, en particulier chez les fortement intoxiqués, quelques performances abaissées aux autres tests mais différences non significatives
Wesseling et coll., 2002 Costa Rica	Plantations de bananes, Hommes 15-55 ans sans Antécédents neurologiques Intoxiqués : OP/ carbamates (N=81) Non intoxiqués : tirés au sort dans les bananeraies (N=130) Pas d'hospitalisation pour ces intoxications	Questionnaires de symptômes neurologiques Batterie de tests : mémoire, attention, facultés psychomotrices et visumotrices, langage, affect		Intoxications OP : terbufos, phénamiphos, éthoprophos, diazinon, cadusaphos, chlorpyrifos ; Carbamates : carbofuran, oxamyl Histoire professionnelle détaillée Index d'exposition=nb /an x nb an x % expo/emploi x EPI Exposition récente <3 mois ACHE plasmatique	Acuité visuelle, âge, niveau d'études, alcool, tabac, heure test, solvants, sommeil, médicament, catéine...	Performances abaissées à 13 tests sur 14 pour les sujets intoxiqués, mais surtout pour les tests psychomoteurs et visumoteurs, moins net avec les carbamates qu'avec les OP Plus grande fréquence des symptômes neuropsychiatriques

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Roldan Tapia et coll., 2006 Espagne (Sud)	1997 Intoxiqués : hommes hospitalisés pour intoxication aiguë hors suicide par OP/ carbamates dans les 3 mois, 16-66 ans, score MMS $\geq$ 28 (N=24) Non intoxicés : hommes dans les serres exposés chroniquement Non exposés : hommes n'ayant jamais eu de contact avec les OP/ carbamates (pour plus de détails, voir Roldan Tapia et coll., 2005)	Tests neurocomportementaux : batterie de tests de l'OMS + autres tests (Stroop, TMT, WAIS, test des similitudes, <i>Digit Span</i> , <i>Rey, Benton...</i> ) Pour intoxicés : 3 mois après l'intoxication puis à 1 an Pour non intoxicés : 2/7 jours après traitement et à 6 mois	Exposition professionnelle Intoxications aiguës (*), symptômes, score de Glasgow OP : malathion, diméthoate, méthamidophos*, phénamiphos*, fosétyl Carbamates : oxamyl, méthomy*, mancozèbe Endosulfan* (OC), cyperméthrine, perméthrine*, abamectine BuChE sérique	Âge, niveau d'études, traumatisme crânien, antécédents neurologiques, médicaments, alcool, tabac...	Chez les personnes ayant été intoxiquées, détérioration des performances comparables à celles observées chez les personnes exposées 10 ans et plus Détériorations perception et facultés visuocognitives Pas de lien entre symptômes et concentration de BuChE sérique, alors que celle-ci est associée au nombre d'épisodes d'intoxications aiguës	
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES : EXPOSÉS/NON EXPOSÉS</b>						
Rodnitzky, 1975 États-Unis	Exposés : 12 agriculteurs + 11 applicateurs professionnels d'OP (OP dans les 15 j, >500 acres) Non exposés : agriculteurs n'appliquant aucun pesticide (N=23)	Mémoire verbale (avec distracteur), vigilance (tests de réaction), langage, proprioception	ACHE plasmatique et globulaire	Âge, niveau d'études	Baisse de l'ACHE chez les exposés Pas de différence de performance entre les deux groupes	
Korsak et Sato, 1977 Hawaii	Exposés (OP) : 32 hommes étudiés en deux classes (faible/ forte exposition)	Tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> + autre test de motricité, <i>Trail Making B</i> et autre test de mémoire, test visuo-moteur, échelle de dépression EEG	ACHE plasmatique Coexposition aux OC (mesure de la dieldrine) et des carbamates Exposition domestique prise en compte Score d'exposition chronique intégrant durée, nombre de jour/an, âge	Âge, ethnique	Baisse des performances aux tests visuo-moteur et <i>Trail Making B</i> pour les sujets ayant un score d'exposition élevé Quelques modifications de l'EEG en zone frontale	

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Maizlish et coll., 1987 États-Unis (Californie)	Applicateurs : employés en charge de la lutte contre la coccinelle japonaise en 1985 (granulés de diazinon) Non applicateurs : personnel chargé de la supervision du programme	7 tests neurocomportementaux : performance continue, coordination main-œil, <i>Symbol Digit</i> , perception et mémoire visuelle, test de vocabulaire, <i>Finger Tapping</i> Examen clinique Questionnaire incluant 18 symptômes	Durée moyenne du programme : 39 jours	Métabolites urinaires des OP : DETP, DMTP avant et après le poste de travail (jour des tests) Contamination externe : badge passif pour mesurer le diazinon, lavage de mains, contamination respiratoire	Âge, sexe, niveau d'études, neurotoxiques, alcool, médicament, café, tabac	Dose externe : 1,5 mg chez applicateurs et 0,02 mg chez non applicateurs DETP : différences entre les 2 groupes, plus marquées après le poste Différences de performances entre applicateurs et non applicateurs et avant/après exposition, mais pas de relation avec la dose de DETP
Misra et coll., 1994 Inde	Exposés : ouvriers appliquant du fenihion pulvérisé à dos 5 à 6 h/j jusqu'à la veille des tests (N=32) Non exposés : employés de l'hôpital (N=25)	Examen clinique Tests : Benton, Wechsler, Alexander Passalong (facultés créatives) et dextérité (coordination) EEG : enregistrement des potentiels évoqués lors d'un test de reconnaissance auditive		AChE sérique	Âge, sexe, niveau d'études, catégorie socioéconomique	Altération des performances cognitives : de la mémoire, en particulier visuelle Influence de l'âge sur les potentiels évoqués mais pas de lien avec les performances cognitives Abaissement de l'AChE sans lien avec les performances
Ames et coll., 1995 États-Unis (Californie)	Sous-échantillon d'hommes d'une étude du NIOSH Exposés : 45 travailleurs avec antécédents d'abaissement de l'AChE (mais sans intoxication aiguë) Non exposés : proches des exposés (N=90)	8 tests neurocomportementaux, conduction nerveuse, sensibilité vibrotactile, équilibre postural, examen clinique	1 exposé/2 non exposés	Exposition professionnelle déterminée par le dosage de AChE globulaires et plasmatiques. Définition à partir de prélèvements antérieurs réalisés en 1985, 1988, 1989	Âge, langage, niveau d'études, tabagisme, prise récente d'alcool, thé, café, heures de sommeil, IMC	Pas de détérioration des performances aux tests neurocomportementaux chez les personnes exposées aux pesticides inhibant AChE

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Stephens et coll., 1995 Royaume-Uni	Devon, Cumbria, Pays de Galles du Nord Hommes 16-65 ans, pas d'antécédents neurologiques Exposés : éleveurs de ≥ 50 moutons (listes professionnelles) Non exposés : ouvriers de carrière	Questionnaire de santé pour détecter problème psychiatrique : 30 items Questionnaire mémoire subjective : 43 items Tests cognitifs mémoire court terme, attention soutenue, vitesse de traitement de l'information, mémoire long terme		Questionnaire professionnel Index d'exposition=nb moyen moutons/an x nb bains/an x nb années OP Diatkylphosphates urinaires Pas d'exposition récente (<2 mois)	Âge, niveau d'études, latéralité, alcool, tabac, infection virale, caféine, langue, heure du test	Ralentissement des performances aux tests chez les exposés, allongement du temps de réaction, difficultés dans les tâches d'attention soutenue et de traitement de l'information. Ralentissement plus prononcé pour les tests les plus difficiles chez les personnes les plus exposées. Plus grande vulnérabilité aux troubles psychiatriques
Cole et coll., 1997 Équateur	Producteurs de pommes de terre : des applicateurs de pesticides (N=123), des ouvriers travaillant dans les champs (N=28), des personnes consommatrices de pommes de terre (N=23) et des non exposés (N=72). 16-65 ans, au moins 4 ans d'étude	10 tests neurocomportementaux Z score=(score prédit (/ âge et niveau d'études) - score brut)/déviatoin standard chez les témoins	2 exposés pour 1 non exposé	Pesticides déclarés (noms, années, nb d'heures au cours du dernier mois) Relevé auprès de l'exploitation des pesticides utilisés au cours des 6 derniers mois : dithiocarbamates, carbamates, organophosphorés (méthamidophos) Dosage des AChE globulaires	Âge, sexe, niveau d'études, antécédents d'intoxication, alcool, antécédents de traumatisme crânien	Performances abaissées parmi la population agricole par rapport aux non exposés Altération de l'attention et de la mémoire visuo-spatiale
Fiedler et coll., 1997 États-Unis (New Jersey)	Exposés : hommes blancs (N=57), arboriculture Non exposés : hommes blancs (N=23) dans la culture de cranberries, petits commerçants (N=20)	Tests neurocomportementaux : temps de réaction simple, performance continue, Stroop, coordination visuomotrice, Grooved Pegboard, Trails A et B, Digit Symbol et Digit Span, fluidité verbale, mémoire visuelle... Tests neuropsychiatriques Examen clinique neurologique		Calendrier professionnel vie entière Index cumulé au cours de la vie prenant en compte la surface de la ferme, le type de tâches effectuées et le type de matériel employé, EPI Antécédents d'intoxication aiguë AChE globale	Âge, niveau d'études, facultés intellectuelles, antécédents médicaux, alcool, neurotoxiques	Pas de différence dans les performances sauf pour le temps de réaction, allongé chez les personnes exposées, avec un temps légèrement augmenté pour les plus exposés par rapport aux moins exposés (définition des classes à partir de l'index cumulé)

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
London et coll., 1997 Afrique du Sud (Western cape)	Saison de traitement des fruits 1993 Hommes dits « de couleur » dans 113 fermes rattachées à 3 coopératives de fruits Applicateurs (N=231) Non applicateurs (N=115)	Tests neurocomportementaux de la batterie de l'OMS Sensibilité vibratoire	2 exposés pour 1 non exposé Durée moyenne d'exposition 20 ans	Exposition professionnelle Calendrier professionnel Tâches : expositions directes, indirectes Matrice emploi exposition OP Exposition environnementale : usage domestique, jardinage, résidence près zone traitée ACHE plasmatique/exposition récente aux OP	Âge, niveau d'études, tabac, alcool, traumatisme crânien, médicaments... Exposition récente Antécédents d'intoxication	Pas d'effet net de l'exposition sur la sensibilité vibratoire Lien peu clair avec les performances aux tests Donc globalement peu d'arguments en faveur de l'effet des expositions chroniques
Gomes et coll., 1998 Émirats Arabes	Migrants pakistanais, indiens, bangladais... Exposés : ouvriers agricoles (N=226) Non exposés : ouvriers industriels, services (N=226) + 92 « nouveaux » ouvriers agricoles	Questionnaire sur troubles de mémoire, troubles coordination Tests : <i>Digit Symbol Test</i> , <i>Aiming Test</i> Symptômes	Durée moyenne d'exposition 27 ans	ACHE sérique	Non pas d'ajustement	Plus de symptômes chez les exposés Baisse de l'ACHE chez les exposés Baisse importante des performances aux tests, corrélée avec le niveau d'ACHE
Steenland et coll., 2000 États-Unis (Caroline du Nord)	Exposés : applicateurs de termiticides (liste de professionnels) ≥ 1 année, 1987-1997 (N=193) Non exposés : proches des exposés appariés (N=106), ouvriers d'état (N=83)	Examen clinique Tests neurocomportementaux : vocabulaire, <i>Digit Span</i> , attention soutenue, temps de réaction, <i>Symbol Digit Test</i> , mémoire visuelle... Tremblement, sensibilité vibratoire, troubles équilibre, dextérité, coordination, vision, olfaction, vitesse de conduction Questionnaire symptômes 24 items	Durée médiane de travail : 1,8 ans Autres situations de traitement professionnel	Durée d'exposition au chlorpyrifos, chlordanes, autres pesticides Exposition récente oui/non Antécédents d'intoxication au chlorpyrifos Susceptibilité génétique Cellules buccales : génotype pour PON (paraoxonase) Mesure TCP urinaire	Alcool, âge, race, niveau d'études, tabac, IMC, sommeil, alcool, solvants, café	TCP élevé dans urines des utilisateurs actuels Pas d'impact sur la vitesse de conduction Impact mineur sur l'équilibre, pas d'impact sur le tremblement et la sensibilité vibratoire. Pas de différence à l'examen clinique Pas de différence aux tests neurocomportementaux Mais avantage de symptômes rapportés par les personnes exposées

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Van Wendel de Joode et coll., 2001 Costa Rica	Hommes 55-70 ans Exposés : applicateurs de DDT (lutte contre malaria), ≥ 2 ans entre 1950 et 1997 (N=27) Non exposés : gardes et conducteurs (N=27) Exclus : antécédents neurologiques, exposition récente	Examen clinique Questionnaire de symptômes 17 tests neurocomportementaux	5 années d'exposition au DDT en moyenne et 4 années aux OP application)	Histoire professionnelle Deux niveaux d'exposition au DDT : haut et bas (années application)	Niveau d'études, tabac, alcool, malaria, caféine, solvants, IMC, habitude de vie, médicaments, état clinique...	Performances abaissées chez les exposés, en particulier pour l'attention verbale et la vitesse visuo-motrice et <i>sequencing</i> , et pour les personnes les plus exposées. Plus de symptômes chez les exposés. Relation dose-effet pour les tests et pour les symptômes. Relation non expliquée par les OP
Farahat et coll., 2003 Egypte	Culture du coton, année 2000, en période de traitement. Dix sites de la région de Menoufiya Exposés : 52 hommes applicateurs Non exposés : 50 employés de bureau Exclusion de travailleurs saisonniers, <12 ans d'études, antécédents médicaux...	Examen neurologique des fonctions sensorielles et motrices Tests neurocomportementaux : test des similitudes, <i>Digit Symbol</i> , <i>Trail making</i> , attention, Benton, mémoire... Test de personnalité	Pas d'antécédents d'intoxication Exposition professionnelle : pulvérisation à dos ou tracteurs d'OP (profénofos, chlorpyrifos, triaziphos, phorate), carbamates (carbaryl, thiodicarb), pyréthrinoides (esténaléarate) et autres divers, de juin à septembre AChE sérique	Pas d'antécédents d'intoxication Exposition professionnelle : pulvérisation à dos ou tracteurs d'OP (profénofos, chlorpyrifos, triaziphos, phorate), carbamates (carbaryl, thiodicarb), pyréthrinoides (esténaléarate) et autres divers, de juin à septembre AChE sérique	IMC, tabac, alcool, thé, café	Abaissement AChE sérique si exposition Baisse des performances aux tests chez les exposés, non corrélée au niveau d'AChE, mais fonction de la durée d'exposition Prévalence plus importante de symptômes neurologiques chez les exposés Tests de personnalité : score de névrose plus élevé chez les exposés
Kamel et coll., 2003 Etats-Unis (Floride du centre)	1996-1997 deux communes, tirage au sort sur les listes <i>Credit Union</i> 28-55 ans Exclusion : diabète, épilepsie, accident vasculaire cérébral Exposés : 288 ouvriers agricoles (>1 mois) Non exposés : 51 autres	Anglais et espagnol courants Batterie de 8 tests dont 2 cognitifs ( <i>Digit Span</i> , <i>Symbol Digit Latency</i> ), motricité, sensibilité, équilibre...	16 années d'exposition en moyenne	Exposition professionnelle : calendrier professionnel (nombre d'années, tâches l'année précédente, travail avant 14 ans, travail saisonnier), détails pour certaines cultures (fougères ornementales, pépinières, récolte de citrons), quantification du nombre d'années de travail, antécédents d'intoxication aiguë	Âge, sexe, ethnie, niveau d'études, langage, tabagisme, alcool, traumatisme crânien, médicaments, acuité visuelle...	Globalement abaissement des tests chez les exposés, plus net si exposition l'année précédente mais possible confusion avec durée et autres variables. Pas d'effet du travail avant 14 ans. Effet plus net dans les plantations de fougères ornementales Résultat inchangé en excluant les 19 cas d'intoxication aiguë

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Kilburn, 2004 États-Unis (Californie)	Exposés : personnel de bord de vols long courrier, ayant pulvérisé des insecticides (N=33) (pyréthrinoides) (N=33) Non exposés : listes électorales d'une ville de l'Arizona (N=202)	Tests neurocomportementaux (N=26), symptômes (N=35), échelle d'humeur, équilibre, acuité visuelle, audition, fonction pulmonaire...		Exposition professionnelle : les pyréthrinoides auraient été les plus utilisés	Niveau d'études, expositions chimiques, antécédents	Chez les exposés, altération de l'équilibre, de la force de préhension et de la discrimination des couleurs. Quelques anomalies neurocomportementales également
Stephens et Sreenivasan, 2004 Royaume- Uni	Exposés : ouvriers arboriculture, ayant participé à une étude précédente (N=37) Non exposés : ouvriers porcherie (N=26), ouvriers bâtiment (N=31)	7 tests neurocomportementaux informatisés et 2 questionnaires ( <i>Subjective Memory Questionnaire, General Health Questionnaire</i> )	Chlorpyrifos	Mesure des métabolites urinaires (DEP, DETP) lors de l'entretien et précédemment en période de traitement Historique des emplois avec exposition aux pesticides Pas d'exposition aiguë, pas d'antécédents d'intoxication	Alcool, niveau d'études, âge	Baisse des performances (et ralentissement) chez les ouvriers de l'arboriculture par rapport aux ouvriers du bâtiment. Baisse également observée chez les ouvriers des porcheries Pas de relation dose-effet
Roldan- Tapia et coll., 2005 Espagne (Sud)	Mars/Avril 1998 (période de traitement) Exposés : applicateurs hommes dans serres horticoles (N=40) Non exposés : hôtelierie, techniciens maintenance, ouvriers usines, agents de sécurité (N=26)	Tests neurocomportementaux de la batterie de l'OMS et autres tests : <i>Stroop</i> , TMT, WAIS, test des similitudes, <i>Digit Span</i> , <i>Rey, Benton</i> ... 2/7   après dernier traitement	Durée moyenne exposition : 10,9 ans	Exposition professionnelle : calendrier professionnel et symptômes associés, nombre d'années d'utilisation des OP et des carbamates BuChE sérique au moment de l'entretien comme mesure de l'exposition actuelle	Âge, niveau d'études, traumatisme crânien, antécédents neurologiques, médicaments, alcool, tabac...	Détérioration des performances aux tests (perception, mémoire visuelle, temps de traitement des tâches...) chez les personnes exposées aux pesticides 10 ans et plus Pas de lien avec l'inhibition de AChE au moment de l'entretien

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Rothlein et coll., 2006 États-Unis (Oregon)	Exposés : Hispaniques 20-52 ans, travail en arboriculture, enfants inclus dans étude (N=92) Non exposés : ouvriers de Newport (tourisme), pas en agriculture dans les 3 derniers mois, 18-50 ans, pas d'antécédents d'intoxication, bas niveau d'études (N=45)	Tests neurocomportementaux : <i>Finger Tapping</i> , temps de réaction, <i>Symbol Digit</i> , <i>Digit Span</i> , attention sélective, 16 items résumés en un index		Biomarqueurs urinaires : prélevement avant les tests neurocomportementaux puis à l'automne, dosage de 5 dialkylphosphates (N=172) Poussière de maison (N=26 foyers) : azinphos-méthyl, chlorpyrifos, phosmet, diazinon, malathion, méthyl parathion	Âge, sexe, niveau d'études	Corrélation entre les niveaux urinaires et les mesures environnementales Performances plus basses chez les exposés Corrélation entre le niveau de performance et le niveau de métabolites urinaires
Rohiman et coll., 2007 États-Unis (Oregon)	Été 2004, adolescents (12-18 ans) et adultes (19-60 ans) hispaniques Exposés travail agricole (N=119) Non exposés : pas de travail actuel en agriculture (N=56)	Tests neurocomportementaux Anglais/Espagnol <i>Finger Tapping</i> , <i>Symbol Digit</i> , temps réaction, <i>Digit Span</i> , attention sélective, mémoire visuelle...	38/175 personnes avaient réalisé des traitements au cours de leur vie	Durée d'exposition en agriculture Exposition au cours du dernier mois Avoir manipulé des pesticides : déclaratif Biomarqueurs d'exposition et ADN collectés	Âge, niveau d'études, sexe	Baisse des performances avec nombre d'années en agriculture, pour les tests de mémoire visuelle, traitement information, temps de réaction, attention sélective Interaction avec le sexe, pas de différence d'effet chez les adolescents Manipulation de pesticides associée à la diminution des performances

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Mackenzie-Ross et coll., 2010 Angleterre du Nord et Sud Ouest	Exposés (OP) : éleveurs de moutons âgés de 18-78 ans sélectionnés à partir de fichiers professionnels et via les médias (N=127), actifs ou retraités, ayant changé ou arrêté pour cause médicale Non exposés : policiers ruraux (fichiers professionnels + médias) (N=78) Critères inclusion : ≥ 5 ans d'exposition aux OP avant 1991, pas d'antécédents d'intoxication aiguë, neurologiques ou alcool	Tests neurocomportementaux : mémoire de travail, visuelle, auditive, vitesse de réponse, motricité fine, flexibilité, stratégie, facilités verbales, visuo-spatiales, raisonnement...	Plus de 20 ans d'exposition en moyenne, et dernière exposition remonte en moyenne à 10 ans	Exposition professionnelle : calendrier professionnel, caractéristiques de l'exposition à partir de symptômes associés (syndromes pseudo grippaux), prise en compte de la durée d'exposition Polymorphismes PON1 (paraoxonase)	Apparié sur niveau d'études, sexe, QI Ajustement sur âge, dépression, anxiété	Altération de la mémoire, vitesse de réponse, motricité fine, flexibilité, stratégie chez les éleveurs en activité et retraités que l'on compare aux policiers ou aux normes en population Pas de mise en évidence du rôle des polymorphismes génétiques Rôle de la durée d'exposition

**ÉTUDES DE SUIVI : EXPOSÉS/NON EXPOSÉS**

Daniell et coll., 1992 États-Unis	Avant/après saison Exposés : ouvriers (N=49) de vergers (N=16) Non exposés : ouvriers d'abattoirs (N=40) ont participé aux deux évaluations avant (janvier/février) et après (septembre/octobre) la saison	Batterie « Neurobehavioral Evaluation System » informatisée, Anglais/Espagnol, dont Finger Tapping, coordination main/œil, test réaction, Symbol Digit Test	Dans groupe « exposés » : seulement deux sujets sans exposition directe	Questionnaire sur les opérations de traitement, EPI Trois ouvriers avec des antécédents d'intoxication aiguë Mesure de l'ACHE Azinphos méthyl majoritaire	Antécédents médicaux, alcool, neurotoxiques, sommeil, café, niveau d'études, ethnie, langue	Analyse exposés/non exposés avant saison : pas de différence de performances après prise en compte de la langue et du niveau d'études Analyse avant/après saison : quelques différences chez sujets parlant espagnol, disparaissant après prise en compte des performances avant saison
--------------------------------------	--	---	---	--	---	--

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Bazylewicz-Walczak et coll., 1999 Pologne	Avant/après saison Entreprises jardinage Exposés : femmes employées au jardinage (N=26) Non exposées : femmes employées dans des cantines, cuisines, travaux administratifs (N=25)	6 tests neurocomportementaux, 2 questionnaires sur les symptômes (humeur, et questionnaire finlandais sur les symptômes subjectifs) administrés avant et après période de traitement	1 exposé pour 1 non exposé	Organophosphorés appliqués dans les serres : les plus fréquents : dichlorvos, méthamidophos, méthidathion, pirimiphos-méthyl Mesures air de la serre en 5 points à 4 moments de la journée Mesure sur vêtements, eau de lavage des mains Index d'exposition sommant exposition dermale (~98 %) et respiratoire	Âge, sexe, niveau études, lieu de résidence	Pas de détérioration dans la comparaison avant/après saison de traitement Performances abaissées dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé : allongement des temps de réaction, instabilité motrice (et troubles de l'humeur)
Salvi et coll., 2003 Brésil	Ouvriers du tabac Exposés : utilisation d'un OP depuis 3 mois, et en particulier la veille (N=37) Non exposés : pas d'utilisation d'OP dans les 3 mois (N=25)	Évaluation psychiatrique : MINI Échelle pour Parkinson Tests : MMS et <i>Word Span Test</i> en période d'exposition puis après 3 mois d'arrêt		Précisions sur l'utilisation des OP : dates, Epi, substance Chlorpyrifos, acéphate Antécédents d'intoxication aiguë Activité AChE	Alcool, tabac	Pas de lien avec AChE Signes de parkinsonisme Pas de modification des performances aux tests en fonction de l'exposition
<b>ÉTUDES DE COHORTES PROSPECTIVES</b>						
Bosma et coll., 2000 Pays-Bas	Maastricht Aging Study 1 069 personnes âgées de 50 à 80 ans à l'inclusion 838 personnes au suivi à 3 ans	5 tests neurocomportementaux Détérioration si au moins deux performances dans le décile inférieur	2,2 % soit 17 personnes se déclarant exposées	Auto-déclaration de l'exposition Questionnaire professionnel : calcul d'une probabilité d'exposition à partir des codes de profession	Alcool, tabagisme, médicaments, antécédents familiaux de démence, maladies cardiovasculaires, charge mentale	Analyse transversale Auto-déclaration : <b>OR=4,9 ; IC 95 % [1,5-16,1]</b> A partir questionnaire professionnel : <b>OR=1,5 ; IC 95 % [1,0-2,1]</b> Analyse longitudinale Auto-déclaration : OR=3,1 ; IC 95 % [0,5-18,4] A partir questionnaire professionnel : <b>OR=2,0 ; IC 95 % [1,3-3,2]</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquences/Probabilité/ Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Baldi et coll., 2001 et 2011 France	Affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, exposés aux pesticides (directement ou indirectement) et non exposés N=917 à l'inclusion, N=650 au suivi (Cohorte Phytoneer)	9 tests neurocomportementaux	Exposition directe (traitements) : 58 % Exposition indirecte (réentrée) : 19 %	Calendrier professionnel Questionnaires spécifiques sur les tâches agricoles réalisées, matériel utilisé...	Âge, sexe, niveau d'études, alcool, dépression, tabagisme	Performances abaissées chez les personnes exposées, à l'inclusion et au suivi à 4 ans (OR>2) Influence de l'exposition sur le MMSE et le test de Stroop au suivi à 4 ans
Delgado et coll., 2004 Nicaragua	Exposés : patients hospitalisés (1992-1996) pour une intoxication aiguë par un OP dans 2 hôpitaux Non exposés : employés de coopératives de pêche et élevage non intoxiqués	1 <sup>er</sup> examen d'hospitalisation : 1 à 31 jours après intoxication 2 <sup>e</sup> examen : + 24 à 180 jours 3 <sup>e</sup> examen : + 416 à 1 251 jours Test de mémoire verbale <i>Digit symbol Test</i> Symptômes : questionnaire Q16	77 exposés dont 62 revus aux 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> suivis et 53 au 3 <sup>e</sup> suivi 39 non exposés dont 28 au 3 <sup>e</sup> suivi	Antécédents d'intoxication par OP (vérification au domicile/lieu de travail de la personne pour les 2/3), prise en compte du niveau de sévérité (modéré ou sévère) et des circonstances (professionnelles/suicides) Exposition professionnelle : nombre total de jours d'exposition aux OP ACHE globale	Âge, niveau d'études, alcool habitudes de vie, antécédents d'intoxications	Perturbation de la mémoire verbale précocement après l'intoxication mais apparente récupération. Troubles visumoteurs persistents chez les exposés. Symptômes neuropsychiatriques apparaissent plus tardivement.
Starks et coll., 2012 Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)	<i>Agricultural Health Study</i> Applicateurs professionnels de pesticides (N=701) résidant à moins de 150 miles d'un centre où les tests étaient réalisés. Exclusion des patients atteints de SLA, Parkinson, autres maladies, ou ayant eu une intoxication aiguë	9 tests neurocomportementaux	Exposition professionnelle : 16 organophosphorés (questionnaire + entretien) : nombre de jours cumulés au cours de la vie pour 16 OP pour lesquels il y avait plus de 50 exposés et pour 4 carbamates (aldicarbe, benomyl, carbaryl, carbofuran)	Âge, taille, niveau d'études, état de résidence, alcool, tabac, caféine, traumatisme crânien, utilisation d'antidépresseurs, autres toxiques (solvants organiques, fumées de soudure,...) Acuité visuelle et test de lecture	Association positive avec 3 tests mais négative avec 6 autres tests Baisse de performance (1 ou plusieurs tests) associée avec des pesticides spécifiques (éthoprop, malathion, disulfoton, terbufos) Inversement, une augmentation des performances est constatée avec d'autres pesticides ainsi qu'une variation selon l'état de résidence	

ACHE : Acétylcholinestérase ; BuChE : Butyrylcholinestérase ; DEP : Diéthylphosphatase ; DETP : Diéthylthiophosphatase ; EEG : Électroencéphalogramme ; EPI : Equipement de protection individuelle ; IMC : Indice de masse corporelle ; MINI : *Mini-International Neuropsychiatric Interview* ; MMS : *Mini-Mental State* ; NIOSH : *National Institute for Occupational Safety and Health* ; OP : Organophosphorés ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; TCP : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; TMT : *Trail Making Test* ; WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*

**Tableau 15.II : Revues et méta-analyse sur la relation entre exposition aux pesticides et troubles cognitifs**

Référence	Stratégie de recherche	Exclusion	Nombre articles	Principales conclusions
Jamal et coll., 2002 Revue	Non précisée Inclut des études expérimentales Revue des études portant sur les troubles neuropsychiatriques chroniques induits par les OP, avec ou sans intoxication aiguë		N=11 sur les troubles liés à des intoxications aiguës N=31 sur les troubles sans intoxication aiguë	En présence d'intoxication aiguë, toutes les études mettent en évidence des associations positives En l'absence d'intoxication aiguë, toutes les études expérimentales mettent en évidence un lien, et 80 % des études d'observation
Kamel et Hoppin, 2004 Revue	Non précisée Revue générale des études épidémiologiques portant sur l'association entre pesticides et trouble ou maladie neurologique	Enfants <18 ans	N=21 sur troubles cognitifs N=17 sur troubles psychomoteurs	Cognition : 16 études positives soit 76 % Psychomotricité : 14 positives soit 82 %
Colosio et coll., 2009 Revue	Pubmed jusqu'en Mai 2008 Mots clés utilisés : « <i>Behaviour</i> », « <i>Neurobehavioural</i> », « <i>Cognitive function</i> », « <i>Memory</i> », « <i>Attention</i> », « <i>Sensory motor</i> », « <i>Psychological changes</i> » et « <i>Pesticides</i> », et substances séparément (OP, carbamates, fumigants, pyréthrinoides, certains OC)	Revue, articles méthodologiques Prise en considération des OP	N=34 au total mais ne sont analysées que les études ayant porté sur OP	Résultats centrés sur OP Pour la cognition, 19 articles dont 9 (47 %) trouvent une association positive et 4 ne concluent pas
Rohlman et coll., 2011 Revue	1950-Octobre 2010 Mots clés utilisés : « <i>Pesticides</i> » et « <i>neurobehavioral</i> » Limites : « <i>Human</i> » Pas de critère d'âge Étude du lien avec les biomarqueurs concernant les OP	Pas de données sur OP Expositions aiguës ou intoxications	N=24 au total	19 études (79 %) trouvent des altérations des performances en lien avec les OP 18 études permettent d'analyser le lien entre biomarqueurs (12 dans le sang, 6 dans les urines) et performances neurocomportementales. AChE : 7 (58 %) études montrent un abaissement chez les exposés, mais une seule fois corrélée avec les résultats aux tests Métabolites urinaires : cohérence avec les expositions dans 5 études (83 %) mais une seule étude montre un lien avec les performances

Référence	Stratégie de recherche	Exclusion	Nombre articles	Principales conclusions
<p>Ismail et coll., 2012</p> <p>Méta-analyse</p>	<p>1966-décembre 2010</p> <p><i>Neurobehavioral, neuropsychological, memory, attention, sustained attention, divided attention, concentration, vigilance, visuospatial, cognitive, verbal, psychomotor, problem solving, response speed, coordination, hand-eye coordination, coding, complex functioning, motivation, learning, dexterity, perception, expressive language, WAIS-R, WISC-III, adolescent(s), child, children, adult, farmers, applying, agriculture, working, pesticides, organophosphates, insecticide, cotton fields, AChE inhibiting insecticide, outcomes, evaluation, effects, impact, assessment</i></p>	<p>Pas de données OP</p> <p>Expositions aiguës ou intoxications</p> <p>Utilisation de tests neuro-comportementaux déjà utilisés par au moins 3 autres études</p> <p>Existence de données quantitatives</p>	<p>N=23 dont 17 retenues dans les analyses. Celles-ci ont été divisées en 21 groupes d'individus et analysées pour 23 paramètres neurocomportementaux</p>	<p>Quinze des 23 paramètres montrent des baisses de performances parmi les exposés</p> <p>Hétérogénéité entre les études non résolue en considérant salariés/exploitants, mode de passation des tests (avec ou sans ordinateur) ou en prenant en compte la durée d'exposition, l'âge, la proportion d'hommes ou la qualité des études</p>

AChE : Acétylcholinestérase ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés



# 16

## Troubles anxio-dépressifs

L'évaluation des troubles mentaux au sein des populations soulève de nombreuses difficultés, la première d'entre elles étant de définir de manière claire et consensuelle des entités pathologiques, identifiables et dénombrables avec des outils épidémiologiques tels que des échelles d'évaluation et des questionnaires. De plus, une proportion non négligeable de personnes atteintes de ces troubles n'accède pas à une prise en charge médicale et ne sont donc pas diagnostiquées comme telles. De ce fait, les données d'incidence et de prévalence restent aujourd'hui largement débattues. Un rapport de l'OMS en 2001 fait état de 450 millions de personnes atteintes de maladies mentales dans le monde, et précise que les affections les plus souvent diagnostiquées dans les structures de soins de santé primaires sont les troubles dépressifs (10 %) et les troubles anxieux (8 %) <sup>57</sup>. En France, selon les études, la prévalence des épisodes dépressifs majeurs est évaluée entre 6 et 12 % et celle des symptômes dépressifs à 19 % <sup>58</sup>.

En dépit de la fréquence de ces troubles, leurs déterminants restent en grande partie méconnus. Certains facteurs exogènes sont clairement identifiés tels que les événements de vie douloureux (deuils, séparations, perte d'emploi, accidents, maladie), l'environnement social ou le contexte professionnel. À côté de ces facteurs, et le plus probablement en interaction avec eux, on reconnaît aujourd'hui l'implication de facteurs génétiques et de possibles déterminants biologiques. L'hypothèse du rôle possible des pesticides dans l'apparition de ces maladies est sous-tendue par leur possible interférence avec les nombreux neurotransmetteurs qui jouent un rôle majeur dans les processus mentaux et comportementaux.

### Exposition en secteur agricole et troubles anxio-dépressifs

De nombreuses études menées dans divers pays ont indiqué des taux de dépression et de suicide plus élevés chez les agriculteurs que dans la population générale (Carruth et Logan, 2002 ; Grégoire, 2002 ; Thomas et coll.,

57. [http://www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_ch2\\_fr.pdf](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_ch2_fr.pdf)

58. [http://www.invs.sante.fr/beh/2008/35\\_36/beh\\_35\\_36\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/35_36/beh_35_36_2008.pdf)

2003 ; Sanne et coll., 2004 ; Fraser et coll., 2005). Cette situation peut s'expliquer par différents facteurs de stress associés aux contraintes de la vie professionnelle en milieu agricole : isolement du lieu de vie (souvent dans des zones rurales reculées), isolement social (réseau social limité ou inexistant), accès aux structures de soins plus complexe, pression temporelle liée à des journées de travail souvent longues, soumises aux aléas saisonniers et météorologiques, et possibles problèmes d'ordre économique.

Dans de nombreux pays, il a également été suggéré que la fréquence des tentatives de suicide n'était pas nécessairement plus élevée qu'en population générale, mais seulement la mortalité par suicide l'était. Les agriculteurs sembleraient donc recourir à des moyens plus fréquemment fatals tels que les armes à feu, les pendaisons et les intoxications volontaires par certains produits chimiques, notamment les pesticides, auxquels ils auraient un accès facilité.

Cependant, ces études descriptives considèrent la population agricole dans sa globalité, traitent la question des troubles psychiatriques d'un point de vue psychosocial, mais ne documentent pas spécifiquement les expositions professionnelles, en particulier celles aux pesticides.

Deux études de mortalité ont cependant apporté des données plus précises en analysant des groupes professionnels particuliers. Ces deux études, l'une menée sur l'ensemble des États-Unis entre 1988 et 1992 et l'autre dans le Colorado entre 1990 et 1999, ont respectivement analysé la mortalité par maladie psychiatrique (Van Wijngaarden et coll., 2003) et la mortalité par suicide (Stallones, 2006) pour 18 professions potentiellement exposées aux pesticides, aussi bien dans les secteurs agricoles que le jardinage/paysagisme, la sylviculture... L'élévation de risque de décès par maladie psychiatrique pour l'ensemble de ces professions était significative et de l'ordre de 46 %, plus marquée chez les femmes (OR=2,65 ; IC 95 % [1,89-3,71]) notamment pour les névroses (OR=4,32 ; IC 95 % [2,44-7,64]) (Van Wijngaarden et coll., 2003). Concernant les suicides, une élévation de risque non significative de 14 % était observée chez les hommes exposés, alors qu'un doublement de ce même risque était mis en évidence chez les femmes (OR=1,98 ; IC 95 % [1,01-3,88]) (Stallones, 2006).

Cependant, dans ces études, il faut souligner une difficulté liée à la fiabilité du diagnostic de la pathologie à partir des certificats de décès pour l'identification des pathologies psychiatriques ou des décès par suicide. De plus, ces études ne permettaient pas de prendre en compte les autres facteurs individuels de maladie psychiatrique, ni de documenter précisément le lien avec les expositions aux pesticides.

En résumé, deux études rapportent des risques significativement plus élevés de décès par maladie psychiatrique dans des professions potentiellement exposées aux pesticides et plus marqués chez les femmes. Toutefois, les expositions et les facteurs individuels sont peu documentés.

## Intoxication aiguë par un pesticide et troubles anxio-dépressifs

Dès les années 1970, Levin et Rodnitzky synthétisaient les premières données concernant le risque de troubles psychiatriques chez des personnes ayant subi une intoxication aiguë par un organophosphoré (Levin et Rodnitzky, 1976). Les observations cliniques disponibles mettaient en évidence chez ces personnes de fréquents syndromes dépressifs, s'accompagnant de troubles du sommeil, ainsi que des manifestations d'anxiété ou d'irritabilité. En revanche, les éléments en faveur de manifestation psychotique tels que la schizophrénie étaient jugés peu nombreux et peu convaincants.

À partir de la fin des années 1980, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux effets sur le système nerveux central d'une intoxication massive par un organophosphoré ayant justifié une prise en charge hospitalière, en recherchant principalement des effets sur la cognition (cf. le chapitre sur les troubles cognitifs). Elles ont également exploré en parallèle l'existence de certains symptômes psychiatriques (tableau 16.I).

L'étude de Savage mettait ainsi en évidence une plus grande fréquence de dépression, d'irritabilité et d'anxiété chez les personnes ayant subi une intoxication aiguë (Savage et coll., 1988), celle de Rosenstock montrait essentiellement une plus grande fréquence de plaintes psychosomatiques (Rosenstock et coll., 1991) alors que celle de Steenland ne révélait aucun symptôme particulier (Steenland et coll., 1994).

En Californie, une plus grande fréquence de troubles anxieux et dépressifs a été également observée chez un groupe de travailleurs agricoles ayant été intoxiqués à deux reprises par une association de mévinphos, de méthomyl et de manèbe, par rapport à un groupe témoin (Reidy et coll., 1992). Ces premières études analysaient les réponses des personnes à des échelles d'humeur globale explorant à la fois les états de tension, de dépression, d'anxiété, de fatigue et de confusion, telles que le *Profile of Mood States* (Rosenstock et coll., 1991 ; Steenland et coll., 1994), ou le *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (Savage et coll., 1988 ; Reidy et coll., 1992). Également à l'aide d'une échelle globale adaptée au bas niveau d'études des ouvriers de bananeraies du Costa Rica, le *Brief Symptom Inventory* (BSI), Wesseling a mis en évidence des scores élevés parmi ceux qui avaient bénéficié d'une prise en charge médicale (en moyenne 27 mois avant l'entretien) pour une intoxication par un pesticide inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), et ceci indépendamment d'une exposition récente aux inhibiteurs de l'AChE (Wesseling et coll., 2002).

Par ailleurs, des outils d'évaluation plus spécifiques de la dépression tels que l'échelle de la CES-D (*Center for Epidemiologic Studies-Depression scale*) ont été utilisés dans des populations ayant subi une intoxication par des pesticides afin d'apprécier l'existence de troubles dépressifs à distance de l'épisode

d'exposition aiguë. Ainsi, une étude menée dans le Mississippi chez des victimes d'exposition au méthyl-parathion, suite à des pulvérisations massives et inappropriées de leurs logements, a mis en évidence que plus de la moitié des victimes (55 %) manifestaient des symptômes dépressifs, plus marqués chez les personnes les plus longtemps exposées, sans lien clair avec le niveau de contamination mesuré dans leurs logements, et persistant après indemnisation et prise en charge des dommages (Rehner et coll., 2000). Une étude transversale portant sur 761 personnes résidant dans des fermes du Colorado a mis en évidence un risque élevé de symptômes dépressifs mesurés par un score à l'échelle CES-D  $\geq 16$ , chez ceux qui rapportaient un épisode d'intoxication par un pesticide (OR=5,87 ; IC 95 % [2,56-13,44]) (Stallones et Beseler, 2002). Également dans le Colorado, un doublement du risque de dépression mesurée par la CES-D, à la limite du seuil de significativité, était observé après un suivi de 3 ans d'agriculteurs ayant subi une intoxication aiguë par un pesticide (Beseler et Stallones, 2008), même lorsque d'autres facteurs de risque de dépression étaient pris en compte (difficultés financières, endettement). Dans cette dernière étude, les personnes ayant été intoxiquées répondaient plus fréquemment positivement à certains items de la CES-D, à savoir la sensation d'ennui (OR=3,29 ; IC 95 % [1,95-5,55]), et la sensation que « tout est un effort » (OR=1,78 ; IC 95 % [1,27-2,50]).

En résumé, quelques travaux menés dans les fermes du Colorado avec des échelles spécifiques de la dépression rapportent un risque élevé de symptômes dépressifs chez les personnes ayant subi un épisode d'intoxication par un pesticide.

## **Exposition chronique aux pesticides et troubles anxio-dépressifs**

À la fin des années 1990, la possibilité de troubles psychiatriques liés à des expositions prolongées, en dehors d'épisodes d'intoxication aiguë, a été soulevée suite aux diverses observations réalisées précédemment dans des circonstances d'expositions massives.

Les études explorant les effets sur la cognition des expositions prolongées aux pesticides ont parfois inclus des items ou des échelles brèves permettant d'apprécier certains troubles de la personnalité, ou des symptômes anxieux ou dépressifs (tableau 16.II). Conçues pour une évaluation des performances cognitives par des tests détaillés, ces études incluaient généralement un nombre limité de sujets, de l'ordre de quelques dizaines. Leur puissance statistique était donc faible. Ainsi, l'étude de Fiedler sur des arboriculteurs (57 sujets exposés/43 non exposés), en dépit d'une caractérisation de l'exposition détaillée, ne mettait pas en évidence de manifestations psychiatriques (Fiedler et coll., 1997), et

celle de Bayrami sur des horticulteurs (40 exposés/40 non exposés) ne relevait qu'un excès de plaintes somatiques dans le groupe exposé (Bayrami et coll., 2012). En revanche, d'autres études de petite taille ont néanmoins mis en évidence chez les personnes exposées aux pesticides organophosphorés une plus grande fréquence de troubles dépressifs ou anxieux (26 exposés/25 non exposés et 37 exposés/25 non exposés) (Bazylewicz-Walczak et coll., 1999 ; Salvi et coll., 2003) ou, de troubles névrotiques en général (52 exposés/50 non exposés et 27 exposés/27 non exposés) (Van Wendel de Joode et coll., 2001 ; Farahat et coll., 2003). Dans l'étude de Van Wendel de Joode et coll. (2001), les personnes sont exposées aux organophosphorés mais également au DDT.

Un intérêt particulier a été porté à cette question au Royaume-Uni, en raison d'une part d'une forte mortalité par suicide décrite chez les agriculteurs, et d'autre part de la fréquence de l'utilisation de bains d'organophosphorés par les éleveurs pour le traitement des moutons. Trois études ont documenté les risques psychiatriques susceptibles de survenir dans ces circonstances particulières d'exposition. L'étude de Stephens, réalisée parmi 146 éleveurs de moutons, mettait en évidence une plus grande fragilité vis-à-vis de troubles psychiatriques chez les éleveurs réalisant le traitement par bains de leurs moutons. En effet, ceux-ci avaient un risque accru de 50 % de déclarer plus de 5 symptômes psychiatriques au *General Health Questionnaire* (Stephens et coll., 1995). De même Mackenzie-Ross, sur 127 éleveurs de moutons, montrait à l'aide de l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* une plus grande fréquence de dépression et d'anxiété parmi les éleveurs exposés (Mackenzie-Ross et coll., 2010). En revanche, une étude en population générale, interrogeant sur les utilisations d'insecticides sur animaux et proposant des questions de santé générale susceptibles de détecter des troubles psychiatriques, trouvait une plus grande fréquence de plaintes neurologiques mais pas davantage d'anxiété ou de dépression chez les éleveurs de moutons ayant utilisé des insecticides (Solomon, 2007).

Enfin, quelques études ont porté plus spécifiquement sur les troubles psychiatriques en lien avec des expositions chroniques dans de larges populations d'agriculteurs. Ainsi, dans l'*Agricultural Health Study* (AHS), le risque de dépression (diagnostiquée par un médecin) était plus élevé chez les applicateurs de la cohorte, variant entre 7 % pour les expositions modérées (définies par le nombre de jours cumulés au cours de la vie) et 11 % pour les expositions fortes. Ce risque était plus élevé chez les agriculteurs applicateurs de pesticides ayant signalé un épisode d'intoxication aiguë ou d'événement fortement exposant au cours de la vie. Ce risque était observé quelle que soit la classe de pesticides, bien qu'un peu plus marqué pour les insecticides (OR=2,05 ; IC 95 % [1,29-3,27]) et les herbicides (OR=2,05 ; IC 95 % [0,76-5,54]) que pour les fongicides (OR=1,24 ; IC 95 % [1,01-1,53]) (Beseler et coll., 2008a). Dans cette cohorte, des analyses ont également porté sur les femmes d'agriculteurs, dont une majorité ne déclarait pas d'utilisation professionnelle de

pesticides. Elles présentaient une légère augmentation du risque de dépression mesurée par la CES-D, de l'ordre de 6 à 9 %, beaucoup plus marquée chez celles qui déclaraient un épisode d'intoxication aiguë (OR=3,26 ; IC 95 % [1,72-6,19]). Leur nombre de jours d'exposition paraissait pourtant faible au regard de celui des hommes (51 jours au cours de la vie en médiane) mais les expositions domestiques et para-professionnelles, moins bien caractérisées, pourraient expliquer les résultats obtenus (Beseler et coll., 2006).

Une autre étude menée auprès d'agriculteurs et conjoints dans des fermes du Colorado a mis en évidence une élévation nette du risque de dépression (CES-D $\geq$ 16) (OR=5,95 ; IC 95 % [2,56-13,84]) chez les personnes qui rapportaient des troubles de santé en lien avec l'exposition aux pesticides (maux de tête, inconfort respiratoire, irritations cutanées, troubles visuels...) (Stallones et Beseler, 2002 ; Beseler et coll., 2008b). Enfin, dans une cohorte de viticulteurs en Gironde, un lien entre la prise de médicaments psychotropes et l'exposition aux pesticides était observée, sans qu'une relation nette puisse être établie avec des symptômes dépressifs ou anxieux (Bouillard-Dalbos et coll., 2001).

En résumé, plusieurs études menées chez les éleveurs de moutons, les applicateurs de la cohorte AHS, ou encore dans les fermes du Colorado rapportent un risque significatif de dépression ou d'anxiété après exposition chronique aux insecticides parfois plus élevé chez ceux ayant présenté une intoxication aiguë (de même chez les femmes).

## Exposition aux pesticides et suicide

La revue de London en 2005 discute les difficultés de l'étude du rôle des pesticides et plus spécifiquement des organophosphorés, dans la survenue de suicide en milieu agricole (London et coll., 2005). Elle mentionne en premier lieu la fréquence du recours aux pesticides dans les tentatives de suicide dans les pays en développement, compte tenu de leur accessibilité, pour le grand public et pour les populations agricoles en particulier. Elle rapporte l'estimation réalisée par l'OMS de 2 millions de tentatives de suicide mettant en cause des pesticides annuellement à l'échelle mondiale, les molécules les plus fréquemment utilisées à ces fins étant les organophosphorés, les carbamates et le paraquat. Cette revue met en lumière la complexité de la relation entre les expositions aux pesticides et la survenue de suicide. L'accessibilité aux pesticides est en effet susceptible d'augmenter la fréquence des intoxications aiguës et des suicides dans les zones agricoles, mais par ailleurs l'exposition aux pesticides elle-même pourrait induire des troubles de l'humeur de nature dépressive prédisposant aux gestes suicidaires. Si l'augmentation de la fréquence des suicides en milieu agricole semble établie par de nombreuses

observations, l'implication des pesticides dans cette augmentation ne peut être documentée qu'au travers d'études caractérisant les expositions à ces substances (tableau 16.III).

Dans cet objectif, une première approche a consisté à analyser le risque de suicide en fonction de l'importance d'utilisation de pesticides agricoles à une échelle régionale. Parmi ces études écologiques, l'une menée dans le sud de l'Espagne (province d'Almeria) a montré que les zones correspondant aux plus fortes utilisations de pesticides étaient également celles qui présentaient les taux de suicides les plus élevés (Parron et coll., 1996). Une autre étude, réalisée au Brésil dans l'État de Rio de Janeiro, indiquait que les hommes agriculteurs âgés de 20 à 59 ans présentaient un doublement du risque de décès par suicide par rapport à la population générale de la même région (OR=2,31 ; IC 95 % [1,89-2,82]), et les agricultrices un quadruplement de ce même risque (OR=4,13 ; IC 95 % [1,60-8,93]) (Meyer et coll., 2010). Dans cette étude, les hospitalisations pour des troubles de l'humeur étaient également beaucoup plus fréquentes dans les zones fortement utilisatrices de pesticides.

Seulement quatre études ont estimé ces risques à l'échelle individuelle, et pris en compte des facteurs de confusion potentiels : deux études cas-témoins nichées dans des cohortes au Canada (Pickett et coll., 1998) et en Australie (Mac Farlane et coll., 2011), la cohorte de l'AHS (Beard et coll., 2011), et enfin une étude cas-témoins portant sur des personnes ayant subi une intoxication aiguë par des pesticides au Costa Rica (Wesseling et coll., 2010). L'étude cas-témoins canadienne (au sein de la *Canadian Farm Operator Cohort*) a analysé 1 457 décès par suicide chez des agriculteurs et n'a pas trouvé de lien, ni avec la surface traitée par des herbicides ou par des insecticides, ni avec la quantité de pesticides achetés sur l'exploitation (données provenant du recensement agricole canadien de 1971). Cependant, une élévation du risque de suicide était observée chez les exploitants n'employant pas de main d'œuvre et donc plus susceptibles de réaliser eux-mêmes les traitements (OR=1,71 ; IC 95 % [1,08-2,71]), ainsi que chez les saisonniers (OR=1,68 ; IC 95 % [1,15-2,46]). L'étude cas-témoins australienne (États du New South Wales et de Victoria) nichée au sein d'une cohorte, qui incluait aussi bien des agriculteurs que des jardiniers/paysagistes et a analysé 90 décès par suicide, ne trouvait pas de lien entre cette mortalité et l'exposition aux organophosphorés, carbamates, organochlorés, herbicides/fongicides, ou pesticides organo-métalliques. En revanche, elle mettait en évidence une élévation non significative du risque de suicide parmi les personnes qui rapportaient un antécédent d'intoxication par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (MacFarlane et coll., 2011). Dans la cohorte AHS, il n'était pas mis en évidence de lien entre l'exposition aux pesticides et la mortalité par suicide (quel que soit l'indicateur retenu : exposition en général, à des pesticides particuliers, scores cumulés au cours de la vie, indicateur prenant en compte l'intensité d'exposition, regroupement en familles de pesticides). Cependant, le nombre de suicides survenus dans la

cohorte AHS après 13 années de suivi en moyenne restait limité (N=110) (Beard et coll., 2011). L'étude cas-témoins au Costa Rica a exploré les intentions suicidaires de 78 ouvriers de bananeraies ayant subi une intoxication par un organophosphoré ou un carbamate à l'aide du *Brief Symptom Inventory* (item : « Avez-vous eu l'intention de mettre fin à vos jours ? »). Les personnes ayant été intoxiquées 1 à 4 ans avant l'entretien avaient un risque plus élevé de répondre positivement à cet item (OR=3,58 ; IC 95 % [1,72-14,45]), ce risque étant plus marqué pour les individus ayant été intoxiqués par un organophosphoré comparativement à ceux qui avaient été intoxiqués par un carbamate (Wesseling et coll., 2010).

Des éléments complémentaires sont apportés sur la question du risque de suicide chez les personnes exposées aux pesticides dans des contextes très différents, et n'impliquant pas majoritairement des organophosphorés. Ainsi un doublement du risque de décès par suicide était en effet mis en évidence dans la cohorte d'employés d'une compagnie d'électricité en charge du désherbage ayant principalement utilisé du 2,4-D et du 2,4,5-T (phénoxy-herbicides) (Green, 1991). Enfin, une étude en Chine observait une élévation du risque de suicide en population générale chez les personnes stockant des pesticides à leur domicile (Zhang, et coll., 2008).

En résumé, des études écologiques menées dans le sud de l'Espagne et au Brésil indiquent un risque de décès par suicide plus élevé chez agriculteurs et les agricultrices que dans la population générale de la même région. Des études cas-témoins, rapportent une augmentation de risque dans certaines catégories professionnelles (exploitants n'employant pas de main d'œuvre, saisonniers) ou encore chez les personnes ayant subi une intoxication aiguë. Enfin, les tentatives de suicides semblent plus fréquentes dans les populations exposées.

**En conclusion**, à ce jour, une trentaine d'études ont abordé la question des troubles psychiatriques en lien avec les expositions aux pesticides. Pour un certain nombre d'entre elles, l'étude de ces troubles était un objectif secondaire, associé à l'exploration de troubles cognitifs. De ce fait, les outils de mesure des troubles psychiatriques étaient parfois simplifiés, et ne permettaient pas de poser des diagnostics précis. Ces outils étaient cependant divers, ne rendant pas faciles les comparaisons entre études. De plus, les populations explorées étaient souvent limitées en effectif.

Néanmoins, en dépit de ces limites, l'ensemble des études publiées converge vers une plus grande fréquence de troubles anxieux et dépressifs chez les personnes exposées aux pesticides, aussi bien dans les suites d'expositions massives au décours d'intoxications aiguës, que pour des expositions plus modérées mais prolongées. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent un lien possible avec des tentatives de suicide, sans qu'il soit réellement possible à partir

des données existantes de distinguer le rôle spécifique des pesticides de celui d'autres facteurs présents en milieu agricole, ni de déterminer avec certitude le sens de la relation : les populations exposées aux pesticides sont-elles plus vulnérables, ou leur vulnérabilité s'associe-t-elle à une plus grande probabilité d'exposition ?

L'éventualité d'effets psychiatriques liés à l'exposition aux pesticides soulève des questions importantes de santé publique. Ce lien possible pourrait en effet expliquer pour partie les excès de suicide en milieu agricole observés dans de nombreux pays. Il interroge également sur le risque possible d'accidents pouvant découler de troubles de l'attention secondaires à des perturbations de l'humeur. Enfin, il met également en garde sur l'accessibilité par ces populations, mais également pour la population générale, de substances permettant un acte suicidaire.

## BIBLIOGRAPHIE

AMR MM, ABBAS EZ, EL-SAMRA M, EL BATANUONI M, OSMAN AM. Neuropsychiatric syndromes and occupational exposure to zinc phosphide in Egypt. *Environ Res* 1997, **73** : 200-206

BAYRAMI M, HASHEMI T, MALEKIRAD AA, ASHAYERI H, FARAJI F, et coll. Electroencephalogram, cognitive state, psychological disorders, clinical symptom, and oxidative stress in horticulture farmers exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Ind Health* 2012, **28** : 90-96

BAZYLEWICZ-WALCZAK B, MAJCAKOWA W, SZYMCZAK M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999, **20** : 819-826

BEARD JD, UMBACH DM, HOPPIN JA, RICHARDS M, ALAVANJA MC, et coll. Suicide and pesticide use among pesticide applicators and their spouses in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1610-1615

BESLER C, STALLONES L, HOPPIN JA, ALAVANJA MC, BLAIR A, et coll. Depression and pesticide exposures in female spouses of licensed pesticide applicators in the agricultural health study cohort. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 1005-1013

BESLER CL, STALLONES L, HOPPIN JA, ALAVANJA MC, BLAIR A, et coll. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2008a, **116** : 1713-1719

BESLER CL, STALLONES L. A cohort study of pesticide poisoning and depression in Colorado farm residents. *Ann Epidemiol* 2008b, **18** : 768-774

BOUILLARD-DALBOS B, BALDI I, FILLEUL L, MOHAMMED-BRAHIM B, BROCHARD P. Exposition professionnelle aux pesticides et troubles anxio-dépressifs. *Arch Mal Prof* 2001, **62** : 22-29

CARRUTH AK, LOGAN CA. Depressive symptoms in farm women: effects of health status and farming lifestyle characteristics, behaviors, and beliefs. *J Community Health* 2002, **27** : 213-228

FARAHAT TM, ABDELRASOUL GM, AMR MM, SHEBL MM, FARAHAT FM, et coll. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 279-286

FIEDLER N, KIPEN H, KELLY-MCNEIL K, FENSKE R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 487-496

FRASER CE, SMITH KB, JUDD F, HUMPHREYS JS, FRAGAR LJ, et coll. Farming and mental health problems and mental illness. *Int J Soc Psychiatry* 2005, **51** : 340-349

GREEN LM. A cohort mortality study of forestry workers exposed to phenoxy acid herbicides. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 234-238

GREGOIRE A. The mental health of farmers. *Occup Med (Lond)* 2002, **52** : 471-476

LEVIN HS, RODNITZKY RL. Behavioral effects of organophosphate in man. *Clin Toxicol* 1976, **9** : 391-403

LONDON L, FLISHER AJ, WESSELING C, MERGLER D, KROMHOUT H. Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? *Am J Ind Med* 2005, **47** : 308-321

MACFARLANE E, SIMPSON P, BENKE G, SIM MR. Suicide in Australian pesticide-exposed workers. *Occup Med (Lond)* 2011, **61** : 259-264

MACKENZIE ROSS SJ, BREWIN CR, CURRAN HV, FURLONG CE, ABRAHAM-SMITH KM, et coll. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol* 2010, **32** : 452-459

MEYER A, KOIFMAN S, KOIFMAN RJ, MOREIRA JC, DE REZENDE CJ, et coll. Mood disorders hospitalizations, suicide attempts, and suicide mortality among agricultural workers and residents in an area with intensive use of pesticides in Brazil. *J Toxicol Environ Health A* 2010, **73** : 866-877

OMS. Rapport sur la santé dans le monde, 2001 – La santé mentale : Nouvelle conception, nouveaux espoirs. 2001 : 1-172

PARRON T, HERNANDEZ AF, VILLANUEVA E. Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12-year retrospective study. *Forensic Sci Int* 1996, **79** : 53-63

PICKETT W, KING WD, LEES RE, BIENEFFELD M, MORRISON HI, et coll. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 364-372

REHNER TA, KOLBO JR, TRUMP R, SMITH C, REID D. Depression among victims of south Mississippi's methyl parathion disaster. *Health Soc Work* 2000, **25** : 33-40

REIDY TJ, BOWLER RM, RAUCH SS, PEDROZA GI. Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers. *Arch Clin Neuropsychol* 1992, **7** : 85-95

ROSENSTOCK L, KEIFER M, DANIELL WE, MCCONNELL R, CLAYPOOLE K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 1991, **338** : 223-227

SALVI RM, LARA DR, GHISOLFI ES, PORTELA LV, DIAS RD, et coll. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci* 2003, **72** : 267-271

SANNE B, MYKLETUN A, MOEN BE, DAHL AA, TELL GS. Farmers are at risk for anxiety and depression: the Hordaland Health Study. *Occup Med (Lond)* 2004, **54** : 92-100

SAVAGE EP, KEEFE TJ, MOUNCE LM, HEATON RK, LEWIS JA, et coll. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 38-45

SOLOMON C, POOLE J, PALMER KT, PEVELER R, COGGON D. Neuropsychiatric symptoms in past users of sheep dip and other pesticides. *Occup Environ Med* 2007, **64** : 259-266

STALLONES L, BESELER C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Ann Epidemiol* 2002, **12** : 389-394

STALLONES L. Suicide and potential occupational exposure to pesticides, Colorado 1990-1999. *J Agromedicine* 2006, **11** : 107-112

STEENLAND K, JENKINS B, AMES RG, O'MALLEY M, CHRISLIP D, et coll. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994, **84** : 731-736

STEPHENS R, SPURGEON A, CALVERT IA, BEACH J, LEVY LS, et coll. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995, **345** : 1135-1139

THOMAS HV, LEWIS G, THOMAS DR, SALMON RL, CHALMERS RM, et coll. Mental health of British farmers. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 181-185

VAN WIJNGAARDEN E. Mortality of mental disorders in relation to potential pesticide exposure. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 564-568

VAN WENDEL DE JOODE, WESSELING C, KROMHOUT H, MONGE P, GARCIA M, et coll. Chronic nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *Lancet* 2001, **357** : 1014-1016

WESSELING C, KEIFER M, AHLBOM A, MCCONNELL R, MOON JD, et coll. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002, **8** : 27-34

WESSELING C, VAN WENDEL DE JB, KEIFER M, LONDON L, MERGLER D, et coll. Symptoms of psychological distress and suicidal ideation among banana workers with a history of poisoning by organophosphate or n-methyl carbamate pesticides. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 778-784

ZHANG X, LI HS, ZHU QH, ZHOU J, ZHANG S, et coll. Trends in suicide by poisoning in China 2000-2006: age, gender, method, and geography. *Biomed Environ Sci* 2008, **21** : 253-256

Tableau 16.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre intoxication aiguë par des pesticides et troubles psychiatriques

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence Probabilité Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES : INTOXIQUÉS/NON INTOXIQUÉS</b>						
Savage et coll., 1988 États-Unis (Colorado et Texas)	100 paires Intoxiqués : OP, 16-70 ans, >3 mois avant entretien, sans antécédents neurologiques, alcool... Non intoxiqués : proches des intoxiqués et sources variées	Test de personnalité (MMPI : <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i> )	Diversité des contextes professionnels	Intoxications aiguës : méthylparathion, parathion, disyston, malathion, mévinphos, bidrine, TEPP, dioxathion, DEF, phorate AChE et niveau en OC	Âge, sexe, niveau d'études, profession, ethnité	Plus grande fréquence d'anxiété, de dépression et d'irritabilité chez les personnes ayant été intoxiquées
Rosenstock et coll., 1991 Nicaragua	1986-1988 Intoxiqués : hommes de 15-44 ans hospitalisés pour intoxication aiguë aux OP hors suicide (N=36) Non intoxiqués : proches des intoxiqués (N=25)	Échelle concernant l'humeur : <i>Profile of Mood States</i> (mesure la tension, dépression, anxiété, fatigue et confusion)	69 % des non intoxiqués et 100 % des intoxiqués ont une exposition professionnelle	Intoxication aiguë Peu d'exposition professionnelle dans les trois mois avant les tests (N=9)	Âge, niveau d'études, alcool	Davantage de symptômes rapportés parmi les intoxiqués
Reidy et coll., 1992 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : hommes hispaniques, ayant subi deux intoxications : mévinphos en 1981, mévinphos, méthomyli, manébe en 1984 Non intoxiqués : ouvriers usine	Échelles d'anxiété et de dépression (28 items) Dérivées du <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>	45 % d'intoxiqués ont travaillé ≥16 ans en agriculture	Intoxication au mévinphos, méthomyli, manébe		Élévation des scores d'anxiété et de dépression chez les intoxiqués
Steenland et coll., 1994 États-Unis (Californie)	Intoxiqués : OP, 1982-1990, Hommes ≥ 16 ans, prise en charge médicale. Cas certains ou probables selon symptômes, AChE... (N=128) Non intoxiqués : proches (N=90)	<i>Profile of Mood States</i> (mesure la tension, dépression, anxiété, fatigue et confusion)		Intoxications aiguës : chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, déméton méthyl, mévinphos, parathion, phosalone, autres	Âge, ethnité, IMC, études, langue, sommeil, alcool, tabac, café, médicaments	Plus grande fréquence de tension chez les intoxiqués par la phosalone, le diazinon, le chlorpyrifos, le diméthoate et le déméton méthyl Plus de fatigue avec la phosalone et le diméthoate

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Fréquence Probabilité Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Rehner et coll., 2000 États-Unis (Mississippi)	Personnes exposées au méthyl-parathion en 1997 (pulvérisations illégales dans des domiciles). 115 foyers tirés au sort Stratification sur niveau d'exposition des domiciles	CES-D $\geq 16$ : dépression probable	Tous ont été exposés, ¼ pour chaque niveau	Classement des logements en fonction de l'importance de la contamination Durée d'exposition dans le logement	Sexe, ethnie, niveau socioéconomique	55 % des personnes ont une CES-D $\geq 16$ . Seule la durée de l'exposition prédit la dépression (pas le niveau).
Wesseling et coll., 2002 Costa Rica	Plantations de bananes, hommes 15-55 ans sans antécédents neurologiques Intoxiqués : OP/carbamates (N=81) Non intoxiqués : tirés au sort dans les bananeraies (N=130)	BSI ( <i>Brief Symptom Inventory</i> )		Intoxications OP : terbufos, phénamiphos, éthoprophos, diazinon, cadusaphos, chlorpyrifos ; Carbamates : carbofuran, oxamyli Histoire professionnelle détaillée Index=nb /jan x nb an x % expo/emploi x EPI Exposition récente <3 mois, ACHE plasmatique	Acuité visuelle, âge, niveau d'études, alcool, tabac, heure test, solvants, sommelli, médicament, caféine...	Plus grande fréquence des symptômes neuropsychiatriques. Score au BSI chez les exposés : 45,8 Score au BSI chez les non exposés : 26,8 Pas de lien avec l'exposition récente

**ÉTUDES LONGITUDINALES : INTOXIQUÉS/NON INTOXIQUÉS**

Baseler et Stallones, 2008 États-Unis (Colorado)	Fermes du Colorado : inclusion du chef d'exploitation et de son conjoint (N=872)	Enquête téléphonique CES-D (seuil=16) Prise en compte des items séparés Suivi de 3 ans	Moyenne de 27 ans en agriculture, 6 % d'intoxiqués	Antécédents d'intoxication aiguë	Âge, sexe, niveau d'études, statut martial, problème économique, état de santé général	Risque de dépression sur les 3 ans Antécédents d'intoxication : OR=2,00 ; IC 95 % [0,91-4,39] Risque pour des items spécifiques S'annuler : <b>OR=3,29 ; IC 95 % [1,95-5,55]</b> Tout est un effort : <b>OR=1,93 ; IC 95 % [1,14-3,27]</b> Doublement de risque également en lien avec les difficultés économiques
--	--	---	---	-------------------------------------	--	---

CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression scale ; EPI : Equipement de protection individuelle ; IMC : Indice de masse corporelle ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ;  
TEPP : Tetraéthyl Pyrophosphate

**Tableau 16.II : Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition chronique aux pesticides et troubles psychiatriques**

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES : EXPOSÉS/NON EXPOSÉS</b>						
Stephens et coll., 1995 Royaume Uni (Devon, Cumbria, Pays de Galles du Nord)	Hommes de 16-65 ans, pas d'antécédents neurologiques Exposés : éleveurs de $\geq 50$ moutons (listes professionnelles) Non exposés : ouvriers carrière	<i>General Health Questionnaire</i> Détection troubles psychiatriques 30 items		Questionnaire professionnel Index d'exposition=nb moy moutons/an x nb bains/an x nb années OP Diétylphosphates urinaires Pas d'exposition récente (<2 mois)	Âge, niveau d'études, latéralité, alcool, tabac, infection virale, caféine, langue, heure du test...	Plus grande vulnérabilité aux troubles psychiatriques Risque d'avoir au moins 5 symptômes psychiatriques : <b>OR=1,5 ; IC 95 % [1,31-1,69]</b>
Amr, 1997 Égypte	Culture du coton Formulateurs pesticides (N=208) Non exposés : ouvriers d'une usine textile (N=223)	<i>General Health Questionnaire</i> DSM-III		OC, OP, carbamates, pyréthrinoides Formulateurs : >40 h/semaine, >9 mois, 2 années de suite Applicateurs : >2 ans dans 2 fermes « modèles »		Plus grande fréquence de troubles psychiatriques en général (50 % vs 32 %), de dépression (19 % vs 7 %), d'irritabilité et troubles de la fonction érectile
Fiedler et coll, 1997 États-Unis (New Jersey)	Exposés : arboriculture, hommes blancs (N=57) Non exposés : hommes blancs dans culture de cranberries (N=23) + petits commerçants (N=20)	MMPI 2 ( <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2</i> )		Calendrier professionnel vie entière Index cumulé au cours de la vie prenant en compte la surface de la ferme, le type de tâches effectuées et le type de matériel employé, équipement de protection individuelle Antécédents d'intoxication aiguë ACHE globulaire	Âge, niveau d'études, facultés intellectuelles, antécédents médicaux, alcool, neurotoxiques	Pas de lien entre les différentes composantes du MMPI 2 et l'exposition aux pesticides
Van Wendel de Joode et coll., 2001 Costa Rica	Hommes 55-70 ans Exposés : applicateurs DDT (malaria) $\geq 2$ ans entre 1950 et 1997 (N=27) Non exposés : gardes et conducteurs (N=27) Exclus : antécédents neurologiques, exposition récente	BSI ( <i>Brief Symptom Inventory</i> ) Seuil : score total supérieur à 28	5 années d'exposition au DDT en moyenne et 4 années aux OP	Histoire professionnelle Deux niveaux d'exposition au DDT : haut et bas (années application)	Niveau d'études, tabac, alcool, malaria, caféine, solvants, IMC, médicamenteux, état clinique...	Risque d'avoir un score élevé au BSI pour les exposés au DDT <b>OR=7,25 ; IC 95 % [1,87-27,78]</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Farahat et coll., 2003 Egypte	Culture coton, durant période traitement, en 2000 sur 10 sites (Menoufiya) Exposés : 52 hommes applicateurs Non exposés : 50 employés de bureau Exclusion de travailleurs saisonniers, <12 ans d'études, antécédents médicaux...	Test de personnalité : EPI (Inventaire de personnalité d'Eysenck)		Pas d'antécédents d'intoxication Exposition professionnelle : pulvérisation à dos ou tracteurs d'OP (profénofos, chlorpyrifos, triaziphos, phorate), carbamates (carbaryl, thiodicarb), pyréthrinoides (estémalérate) et divers, de juin à septembre ACHE sérique	IMC, tabac, alcool, thé, café	Abaissement ACHÉ sérique si exposition Tests de personnalité : score de névrose plus élevé chez les exposés ( $p=0,01$ ), mais pas de psychose ou autre trouble
Salvi et coll., 2003 Brésil	Avant/après 3 mois Ouvriers du tabac Exposés : ont utilisé un OP depuis 3 mois et en particulier la veille (N=37) Non exposés : pas d'utilisation d'OP dans les 3 mois (N=25)	Évaluation psychiatrique : MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)		Précisions sur l'utilisation des OP : dates, équipement protection, substance Chlorpyrifos, acéphate Antécédents d'intoxication aiguë ACHE	Alcool, tabac	Fréquence des troubles psychiatriques dans le groupe exposé (48 % d'épisodes actuels) et en particulier d'anxiété généralisée et de dépression. Après 3 mois d'arrêt de l'exposition, fréquence moindre de troubles
Mackenzie-Ross, 2010 Angleterre (Nord et Sud Ouest	Exposés (OP) : éleveurs de moutons âgés de 18-78 ans (N=127), actifs ou retraités ayant changé ou arrêté pour cause médicale Non exposés : policiers (N=78) Critères d'inclusion : $\geq 5$ ans d'exposition aux OP avant 1991, pas d'antécédents d'intoxication aiguë, neurologiques, alcool	Hospital Anxiety and Depression Scale	>20 ans d'exposition en moyenne, et dernière exposition remontée en moyenne à 10 ans	Exposition professionnelle : calendrier professionnel, caractéristiques de l'exposition à partir de symptômes associés (syndromes pseudo grippaux) Prise en compte de la durée d'exposition Polymorphismes PON1 (paraoxonase)	Appariés sur niveau d'études, sexe, QI Ajustement sur âge, dépression, anxiété	Dépression : 46,9 % au-dessus du seuil chez les exposés vs 6,5 % chez les témoins ( $p<0,001$ ) Anxiété : 41,5 % chez les exposés vs 22,1 % chez les témoins ( $p<0,01$ )

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Bayrami et coll., 2012 Iran	Village de Haife Exposés : Horticulteurs 15-80 ans (N=40) Non exposés : habitants du même village (N=40)	<i>Symptom Checklist 90</i> : appréciation symptômes et détresse psychologique selon 9 dimensions et 3 scores	Utilisation d'OP	ACHE plasmatique, marqueurs de stress oxydant	Habitudes de vie, antécédents médicaux, alimentation	Seulement augmentation des plaintes somatiques chez les horticulteurs
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES</b>						
Stallones et Beseler, 2002 États-Unis (Colorado)	1992-1997 Huit zones représentant 47 % de la population agricole de l'Etat Tirage au sort de zones de 250 ha dans lesquelles les fermes ont été localisées. Identification des chefs d'ex- ploitation, conjoints et ouvriers (N=761)	CES-D, seuil=16 Prévalence : 6 % femmes : 9,5 % ; hommes : 3,8 % Symptômes liés à l'utilisation de pesticides		Questionnaire sur les tâches, pesticides utilisés dans l'année, en particulier atachlore, triazines dont atrazine, 2,4-D, carbamates, terbu- fos, chlorpyrifos, phosmet, autres OP Antécédents d'intoxication/pesticides diagnostiqué (N=69)	Sexe, âge, niveau d'études, statut marital, événements de vie négatifs, santé perçue, alcool	Dépression en lien avec des troubles de santé liés aux pesticides <b>OR=5,87 ; IC 95 % [2,56-13,44]</b>
Solomon et coll., 2007 Angleterre et Pays de Galles	Hommes nés de 1933 à 1977, résidant dans 3 zones, identi- fiés par les médecins généra- listes (N=9 844)	Questionnaire postal Symptômes (N=12) lors utilisation pes- ticides, symptômes neurologiques dans le mois passé (N=7), anxiété et dépression dans les 7 jours, troubles somatiques, consul- tations médicales	Parmi l'ensemble des hommes : 19 % d'éleveurs de moutons, 8 % d'uti- lisateurs d'autres insecticides, 10 % d'autres exposi- tions pesticides	Questions sur : traitement des mou- tons, autres insecticides, herbicides, fongicides, traitement du bois	Manifestations d'ordre soma- tique	Plus de symptômes neuro- logiques chez exposés (pas seulement les éleveurs) surtout si troubles pendant traitements. Persistance après exclusion des exposés <1 an Pas d'association nette entre dépression ou anxiété et exposition

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
<b>ÉTUDE DE SUIVI (EXPOSÉS/NON EXPOSÉS)</b>						
Bazylewicz-Walczak et coll., 1999 Pologne	Entreprises jardinage Exposés vs non exposés et avant/après saison Exposées : femmes employées au jardinage (N=26) Non exposées : femmes employées dans des cantines, cuisines, travaux administratifs (N=25)	<i>Profile of Mood States</i> administré avant et après période de traitement	1 exposé/1 non-exposé	Organophosphorés appliqués dans les serres : dichlorvos, méthamidophos, méthidathion, pirimiphos-méthyl (les plus fréquents) Mesures air de la serre en 5 points à 4 moments de la journée. Mesure sur vêtements, eau lavage des mains. Index d'exposition sommant exposition dermale (~98 %) et respiratoire	Âge, sexe, niveau d'études, lieu de résidence	Plus de troubles de l'humeur dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé, et en particulier de tension, de dépression et de fatigue Pas de détérioration dans la comparaison avant/après saison de traitement
<b>ÉTUDES DE COHORTE</b>						
Bouillard-Dalbos et coll., 2001 France (Gironde)	Exposés directement : ouvriers viticoles ayant traité (N=528) Exposés indirectement : ouvriers en contact avec vignes traitées (N=173) Non exposés (N=216)	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i> (CES-D) Seuil=17 chez les hommes ; seuil=23 chez les femmes Prise de médicaments psychotropes		Questionnaire en face à face Calendrier professionnel détaillé Calendrier et détail des tâches agricoles 3 catégories d'exposition : directe/indirecte/absence d'exposition	Sexe, âge, niveau d'études, statut marital, consommation d'alcool	Prise de médicaments psychotropes plus élevée chez les exposés mais pas d'association claire entre exposition et symptomatologie dépressive
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHEE DANS COHORTE AHS (AGRICULTURAL HEALTH STUDY)</b>						
Beseler et coll., 2006 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord)	Épouses des applicateurs de l'AHS (N=29 074) incluses entre 1993 et 1997 avec réponse sur dépression Cas : diagnostic de dépression par médecin (N=2 051) Témoins : pas de dépression	Auto-déclaration : « Un médecin a-t-il diagnostiqué une dépression ? »	Exposition 51 j en médiane 42 % des intoxiquées n'ont pas traité professionnellement	Nombre d'années de vie/travail à la ferme, travaux non agricoles Expositions aux pesticides, solvants Traitements (> ou <50 % du temps), nombre années et jours/an Index=durée x nb jours/an (90° percentile) Antécédents d'intoxication diagnostiquée	Âge, niveau d'études, ethnique, tabac, alcool, état de résidence Nombre de consultations médicales	Risque de dépression Exposition modérée : OR=1,06 ; IC 95 % [0,96-1,18] Exposition forte : OR=1,09 ; IC 95 % [0,91-1,31] Antécédents intoxication : OR=3,26 ; IC 95 % [1,72-6,19]

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Beseler et coll., 2008 États-Unis (Iowa, Caro- line du Nord)	Inclusion AHS ( <i>Agricultural Health Study</i> ) Applicateurs agricoles de l'AHS (N=17 585) inclus en 1993 et 1997 avec réponse sur dépression Cas : diagnostic de dépression par un médecin (précision âge) (N=534) Témoins : pas de dépression (N=17 051)	Auto-déclaration : « Un médecin a-t-il diagnostiqué une dépression ? »	Exposition 225 j en médiane, davan- tage si antécé- dents intoxication ou événement exposant (370 j)	Nombre de jours d'application au cours de la vie, 3 catégories (<226=médiane, 226-752, >752=90 <sup>e</sup> percentile) Antécédents d'événement fortement exposant Antécédents d'intoxication diagnos- tique 50 pesticides étudiés en catégories : I, F, H et OC, OP, carbamates	Âge, niveau d'études, ethnité, tabac, alcool, état de résidence Nombre de consultations médicales Équipement de protection indivi- duelle	Risque de dépression (IC 95 %) Exposition modérée : OR=1,07 [0,87-1,31] Exposition forte : OR=1,11 [0,87-1,42] Exposition forte sans intoxi- cation : <b>OR=1,54 [1,16-2,04]</b> Intoxication : <b>OR=2,57</b> <b>[1,74-3,79]</b> Événement exposant : <b>OR=1,65 [1,33-2,05]</b> Risque élevé pour tous pes- ticides, plus marquée pour I et H que F OP : <b>OR=1,78 [1,27-2,50]</b>
<b>ÉTUDE CAS-TÉMOINS DE MORTALITÉ</b>						
Van Wijngaar- den, 2003 États-Unis	1988-1992, population âgée de 20-64 ans Cas : décès/maladie psychia- trique (N=7 756) Témoins : autres décès sauf cancer, maladie neurologique, accidents, suicide (N=330 452)	Décéder d'une maladie psychia- trique CIM 9 : codes 290 à 316	Principalement expositions agri- coles	Emploi dans une profession exposée aux pesticides, codée sur le certificat de décès : vétérinaires, pépinié- ristes, désinsectiseurs, agriculteurs, et ouvriers agricoles; aquaculteurs, jardiniers paysagistes, soigneurs d'animaux, contrôleurs agricoles, forestiers et bûcherons	Statut marital, race, âge, sexe, lieu de résidence	Risque décès par malade mentale (IC 95 %) Significativement élevé pour : Chefs d'exploitation OR=2,2 [0,9-5,1] Ouvriers agricoles <b>OR=1,8 [1,5-2,1]</b> Contrôleurs agricoles <b>OR=2,1 [1,3-3,4]</b> Jardiniers paysagistes <b>OR=2,0 [1,6-2,4]</b> Bûcherons <b>OR=1,6 [1,2-2,1]</b> Risque plus élevé chez les femmes et les jeunes, en particulier pour névroses

AChE : Acétylcholinestérase ; CIM 9 : Classification internationale des maladies, neuvième révision ; F : Fongicides ; H : Herbicide ; I : Insecticide ; IMC : Indice de masse corporelle ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés

**Tableau 16.III : Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition aux pesticides et suicide**

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
<b>ÉTUDES ÉCOLOGIQUES</b>						
Parron et coll., 1996 Espagne	3 zones de la province d'Almeria dont Poniente, fortement agricole	Mortalité par suicide entre 1976 et 1987 (N=251) Diagnostic par expertise médico-légale Autopsie psychologique		Profession relevée lors de l'expertise médico-légale : agriculteurs	Pas de facteur individuel (données sociodémographiques chez les cas)	Plus de suicide en zone agricole : <b>OR=3,20 ; IC 95 % [1,17-8,73]</b> Proportion de suicides/empoisonnement plus élevée dans les zones agricoles
Meyer et coll., 2010 Brésil	6 zones rurales près de Rio de Janeiro, et 3 zones de référence Ouvriers agricoles Population rurale	Mortalité par suicide Codes CIM 9 (E950-E959) et CIM 10 (X60-X84), entre 20 et 59 ans, de 1981 à 2005 (N=2 821) Taux d'hospitalisation/ tentatives de suicide ou troubles de l'humeur (codes CIM 10 : F30-F39) de 1998 à 2007 entre 20 et 59 ans	8 % de population agricole	Quantité de pesticides vendus par ville en 1996 divisée par le nombre de salariés agricoles en 1996 Prise en compte des quartiles de cet index, référence=1er quartile	Pas de facteur individuel	Mortalité par suicide chez ouvriers agricoles : doublement du risque vs population générale, et multiplié par 4 chez les femmes Hospitalisation/suicide : hommes : > x10 femmes : x 6 à x9 Hospitalisation/troubles de l'humeur : hommes : x 3 à x 4, femmes : x 1,5 à x 2 Pas de lien net avec quartiles de l'index d'exposition
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>						
Pickett et coll., 1998 Canada	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs canadienne ( <i>Canadian Farm Operator Cohort</i> ) destinée à étudier la mortalité N=326 256 hommes agriculteurs	Cas : décès/suicide entre 1971 et 1987, codes CIM 9 (E950-E959) (N=1 457) Témoins : 8/cas, appariés sur âge, lieu résidence, vivant à date décès du cas (N=11 632)	1/3 ont utilisé des herbicides, 10 % des insecticides, 50 % des pesticides	Données du recensement agricole de 1971 : surface traitée/insecticides, surface traitée/herbicides, achats pesticides, taille de la ferme, type d'agriculture, données économiques...	Données économiques Information sur l'emploi de main d'œuvre (pour les traitements...)	Paramètres du recensement agricole : pas de relation avec les surfaces traitées ou les achats de pesticides Légères tendances positives si les agriculteurs ayant employé de la main d'œuvre sont exclus.

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
MacFarlane et coll., 2011 Australie (New South-Wales et Victoria)	Cas-témoins nichée dans une cohorte Programme de surveillance de salariés exposés aux pesticides (N=14 601 dont 92 % d'hommes), principalement agriculteurs et jardiniers/paysagistes	1 338 décès d'hommes Dont suicide (N=90) Codes CIM 9 (E950-959) et CIM 10 (X60-X64) 270 témoins appariés sur âge, état résidence		Informations disponibles dans le programme de surveillance sur les classes de pesticides OP, OC, carbamates, herbicides/fongicides, organométalliques		Pas d'élévation du risque en lien avec une exposition à une des classes de pesticides Élévation non significative du risque pour ceux qui ont un antécédent d'intoxication aiguë
Wessling et coll., 2010 Costa Rica (Pococi, Guacimo)	Ouvriers de bananeraies Exposés : 78 intoxiqués (1-4 ans avant l'entretien) Non exposés : 130 non intoxiqués Exclusion des Antécédents de traumatisme crânien, drogue, troubles neurologiques	<i>Brief Symptom Inventory</i> (53 items) dont l'item « Avez-vous eu des idées suicidaires ? » (seuil fixé à 63)		Intoxication par OP (N=54), carbamate (N=24) Délai moyen depuis l'intoxication : 27 mois Mesure de AChE Index cumulé d'exposition	Âge, niveau d'études, traumatisme crânien, alcool, tabac, solvants	Concernant l'item sur les idées suicidaires : <b>OR=3.58 ; IC 95 % [1,772-14,45]</b>
<b>ÉTUDES DE COHORTES</b>						
Green, 1991 Canada	Cohorte rétrospective de mortalité : 1 222 ouvriers (hommes) de « Ontario Hydro » en charge de désherber autour des lignes électriques (>6 mois sur période 1950-1982)	80 décès entre 1950 et 1982 dont 11 par suicide Population de référence : population générale de l'Ontario	Un tiers des ouvriers ont travaillé en forêt 15 ans ou plus	Utilisation principale de phénoxy-herbicides (2,4-D et 2,4,5-T)		Risque de décès par suicide <b>SMR=210 (p=0,04)</b>

Référence Pays	Population étudiée Méthodologie de l'étude	Définition de la pathologie	Probabilité Fréquence Durée d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats
Beard et coll., 2011 États-Unis (Iowa, Caroline du Nord)	81 988 sujets de l'AHS (applicateurs et conjoints) avec données renseignées	Mortalité par suicide : codes CIM 9 (E95 ou 95 et suivants), codes CIM 10 (X60-X84) N=110 suicides	Durée moyenne de suivi : 13 ans	Questionnaire sur pesticides utilisés à l'inclusion (N=50), avec durée et nombre de jours par an. Calcul du nombre de jours cumulés	Âge, sexe, état résidence, race, niveau d'études, statut marital, nombre d'enfants, taille ferme, alcool, tabac, maladie cardiaque, diabète	Trop peu de cas pour regarder le lien entre événement exposant et suicide Pas de cas avec une intoxication aiguë Aucune association positive significative, à noter une tendance avec le 2,4,5-T, quelques associations négatives avec des herbicides
<b>ÉTUDES TRANSVERSALES</b>						
Zhang et coll., 2008 Chine (Province de Zhejiang)	Échantillonnage à partir du recensement de population de 2000 : villages au sein de 3 zones rurales (montagne, plaine, côte) N=9 811	Questionnaire sur idées suicidaires dans le passé, dans les 2 ans ou actuellement Questionnaire de santé générale	52 % stockent des pesticides à la maison (87 % d'entre eux ont OP)	Pesticides domestiques : type de produits et lieu de stockage (méthamidophos le plus fréquent) Pas de donnée professionnelle	Âge, sexe, niveau d'études, statut marital, antécédents familiaux de suicide, santé perçue	Lien entre idées suicidaires dans les 2 dernières années et pesticides à la maison : <b>OR=1,6 ; IC 95 % [1,1-2,4]</b> , d'autant plus qu'ils sont dans un lieu accessible, et de manière plus claire à la montagne et en plaine
<b>ÉTUDE CAS-TÉMOINS DE MORTALITÉ</b>						
Stallones et coll., 2006	Résident du Colorado au décès Décès par suicides (N 4991) ; Autres causes de décès sauf cancer, pathologies mentales et accidents N=107 692	Suicide = cause primaire de décès (Certificat de décès du Colorado entre 1990 et 1999)	Profession exposée aux pesticides <i>versus</i> non exposée	Age, groupe ethnique, niveau d'étude, statut marital,		Suicide : Homme : OR=1,14 IC 95 % [0,97-1,34] Femme : OR=1,98 IC 95 % [1,01-3,88]

OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; SMR : Standardized Mortality Ratio



# 17

## Fertilité et fécondabilité

La fertilité est la capacité biologique à se reproduire. Elle se distingue de la fécondité, celle-ci étant une notion démographique faisant référence à la présence ou absence de conceptions abouties (naissances) et fortement influencée par la contraception. Chez l'homme, la fertilité peut être estimée par l'examen quantitatif et qualitatif du sperme ainsi que par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Chez la femme, la fertilité est estimée par le rythme ovulatoire et par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Les procédures chez l'homme, basées principalement sur l'examen du sperme, rendent compte directement du bon ou mauvais fonctionnement de la spermatogenèse. En revanche, l'étude du rythme ovarien chez la femme n'est qu'un indicateur imprécis de la réserve ovarienne. De ce fait, l'étude du bilan hormonal et la réalisation d'examens complémentaires, tels que l'échographie ovarienne, sont nécessaires à une estimation de la fertilité.

Le processus qui aboutit à une conception est la résultante de la fertilité de chacun des partenaires. La fertilité du couple, dénommée fécondabilité, peut être estimée également de manière indirecte en mesurant le délai nécessaire à concevoir (DNC), c'est-à-dire le temps qui sépare l'arrêt d'une contraception d'une conception lorsque celle-ci est désirée.

### Contexte général

L'infertilité a des origines multiples. À des facteurs génétiques et hormonaux constitutionnels, s'ajoutent des causes anatomiques et infectieuses, mais dans 10 à 20 % des cas, l'infertilité est d'origine inconnue.

L'infertilité est fréquente. On estime que dans les pays industrialisés un couple sur 7 consultera au cours de sa vie reproductive pour infécondité. Mais cet indicateur au cours du temps ne constitue pas un indicateur approprié de la prévalence et de l'évolution séculaire de l'infertilité. L'augmentation de l'offre de soins, couplée au développement de la procréation médicalement assistée, a favorisé le développement des consultations pour infécondité du couple.

La problématique « pesticides-fertilité » s'inscrit dans un contexte caractérisé par le besoin d'identifier des facteurs de risque d'infertilité modifiables

mais aussi par la médiatisation du déclin séculaire de la qualité du sperme. De nombreux travaux ont suggéré l'existence d'un déclin séculaire de la qualité du sperme chez l'homme au cours de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle (Carlsen et coll., 1992 ; Auger et coll., 1995 ; Jégou et coll., 1999). Bien que cela reste de nos jours controversé, plusieurs hypothèses ont été émises qui pourraient rendre compte de ce déclin. La plupart de ces travaux sont basés sur l'observation des caractéristiques séminales d'hommes consultant pour infécondité du couple ou de sous-groupes d'hommes fertiles sélectionnés (c'est-à-dire : donneurs de sperme). Il est donc possible que le déclin séculaire de la qualité séminale reflète des changements dans l'accès aux traitements pour infertilité (en lien avec l'évolution de la procréation médicalement assistée) ou un biais de sélection des patients au cours du temps. Toutefois, des hypothèses biologiques ont été avancées en lien avec la dispersion de substances chimiques dans l'environnement susceptibles de porter atteinte à la fonction de reproduction (Sharpe et Skakkebaek, 1993). Parmi elles, figurent des reprotoxiques mais aussi ce qui est convenu d'appeler des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances présentant des propriétés hormonales. Les pesticides, de par leur toxicité intrinsèque (en lien avec leur fonction destinée à lutter contre des nuisances biologiques) et leur emploi universel tant dans un contexte professionnel que domestique, ont retenu fortement l'attention comme hypothèse explicative, au moins partielle, du déclin séculaire de la qualité séminale.

L'étude de la fertilité en population générale, c'est-à-dire hors population consultant pour infécondité du couple, n'est pas aisée. Chez l'homme, l'examen des caractéristiques séminales requiert un prélèvement de sperme par masturbation. Chez la femme, l'examen de la fonction ovarienne nécessite de nombreux examens cliniques, radiologiques et biologiques. Ces contraintes ne facilitent pas la participation à des études épidémiologiques permettant d'étudier l'impact de facteurs environnementaux sur la fertilité. Une approche alternative est celle d'estimer le délai nécessaire à concevoir, recueilli par interrogatoire auprès de l'un ou l'autre des partenaires d'un couple.

L'étude de la fertilité en population consultant pour infécondité du couple représente une approche plus simple. Mais elle pose la question de la représentativité du groupe témoin. Ce dernier est habituellement constitué des mêmes couples en sélectionnant le partenaire (masculin ou féminin selon que l'on s'intéresse à l'un ou l'autre) qui ne présenterait pas d'anomalies biologiques.

Le contact, et donc l'exposition, à des pesticides peut se produire directement dans le cadre de leurs fabrications ou de leurs utilisations, professionnelle ou domestique, mais aussi indirectement par l'air ou la consommation des eaux et denrées alimentaires. Selon les circonstances, ce sont soit des sous-populations dans un cadre professionnel soit les populations générales qui seront concernées. Cette distinction est importante d'un point de vue de la recherche épidémiologique dans la mesure où les premières (populations professionnelles) sont a priori plus exposées en termes d'intensité que les secondes.

L'une des grandes difficultés à laquelle la démarche épidémiologique à visée étiologique doit faire face au regard des pesticides est la grande diversité de matières actives et des familles chimiques employées. Qui plus est, l'exposition des populations ou sous-populations est rarement limitée à une matière active ou à une seule famille chimique ce qui complexifie l'interprétation des résultats épidémiologiques.

Ci-dessous seront présentés les principaux résultats des études épidémiologiques (descriptives ou à visée étiologique) classés en fonction du genre (fertilité masculine ou féminine) puis de la spécificité des expositions aux pesticides. Ces études sont parfois descriptives, souvent transversales (comparant à un temps *t* des exposés à des non exposés) ou comparant des sujets avant et après une période d'exposition.

## Exposition aux pesticides et fertilité masculine

### Exposition à des matières actives

D'une manière générale, les études pouvant apporter des informations pertinentes et spécifiques à une matière active donnée, proviennent d'expositions professionnelles ayant eu lieu dans des usines de production ou au cours de certaines activités agricoles particulières ayant recours majoritairement à une matière active.

#### *Cas du DBCP*

La prise de conscience que des expositions à des pesticides, mais aussi à des substances chimiques en général, peuvent affecter la fertilité masculine provient des conséquences dramatiques de l'usage, dans les années 1970, du dibromochloropropane (DBCP). Ce nématocide fut employé à grande échelle dans des cultures en zones tropicales et sous-tropicales, principalement en Amérique centrale, aux Caraïbes (à la notable exception des Antilles françaises) et en Asie du Sud-Est. Les effets spermatotoxiques du DBCP furent mis en évidence chez le rat au début des années 1960 sans que cela n'entraîne aucune alerte concernant les risques pour les utilisateurs (Torkelson et coll., 1961). Les premières conséquences chez l'homme furent observées en 1977 chez des travailleurs d'une usine de fabrication du DBCP en Californie (Whorton et coll., 1977). La grande majorité d'entre eux, jeunes et en âge de se reproduire, constatèrent qu'ils n'arrivaient pas à avoir d'enfant. Des examens du sperme ont montré chez la plupart une faible concentration en spermatozoïdes avec un nombre inversement proportionnel aux nombres d'années de travail passées dans l'usine. Ces altérations spermatiques s'accompagnaient de concentrations plasmatiques élevées en gonadotrophines : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH) (Whorton et

coll., 1979a), deux hormones qui régulent la spermatogénèse. Ces observations furent confirmées dans des études ultérieures aux États-Unis (Whorton, 1981) mais aussi dans de nombreux autres pays (Caraïbe anglo-saxonne, Costa Rica, Hawaï, Israël, Mexique, Philippines) parmi des employés d'usine de production ou des travailleurs agricoles en cultures bananières et d'ananas (Potashnik et coll., 1978 ; Glass et coll., 1979 ; Thrupp, 1991 ; Slutsky et coll., 1999). On estime que plusieurs centaines de milliers de travailleurs agricoles de par le monde ont pu être ainsi victimes de l'utilisation de ce pesticide (Slutsky et coll., 1999). La toxicité du DBCP est en grande partie expliquée par ses effets sur les spermatogonies, cellules souches testiculaires, entraînant des conséquences irréversibles sur la spermatogénèse.

### ***Dibromure d'éthylène***

Au cours de la même période où le scandale du DBCP se révéla, l'attention fut portée sur quelques autres pesticides. Le dibromure d'éthylène (1,2-dibromoéthane), un fumigant halogéné, remplaça le DBCP dans diverses cultures sous-tropicales et tropicales. Des études épidémiologiques réalisées chez les applicateurs de ce pesticide ont pu mettre en évidence des atteintes de la spermatogénèse (diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes et du pourcentage des spermatozoïdes morphologiquement normaux) (Wong et coll., 1979 ; Ter Haar, 1980 ; Takahashi et coll., 1981 ; Ratcliffe et coll., 1987 ; Schrader et coll., 1988). Cependant, ces études n'ont pas été informatives sur les éventuelles conséquences sur la fécondité des applicateurs ou sur la réversibilité des effets. Des effets spermatiques ont été observés après administration par voie orale de dibromure d'éthylène à des lapins, taureaux et béliers (Amir, 1991 ; Williams et coll., 1991).

### ***Chlordécone***

Aux États-Unis, l'exposition des ouvriers d'une usine de production du chlordécone à Hopewell (Virginie), un insecticide organochloré, a entraîné des effets sur certains paramètres de la qualité séminale (mobilité spermatique en particulier) sans entraîner des conséquences sur la fécondité (Cohn et coll., 1978). Contrairement au DBCP, les effets se sont avérés être réversibles au cours du temps suite à l'arrêt de l'exposition. Une étude récente réalisée aux Antilles parmi des ouvriers agricoles ayant employé le chlordécone dans les cultures bananières n'a pas montré d'associations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone des ouvriers agricoles et leur fertilité estimée par l'examen des paramètres spermatiques et les concentrations circulantes en hormones de la reproduction (Multigner et coll., 2006). Cette absence d'association est expliquée par le fait que les concentrations sanguines en chlordécone (de l'ordre du µg/l) étaient largement inférieures à la concentration seuil (de l'ordre du mg/l) nécessaire à l'apparition de troubles testiculaires (Cohn et coll., 1978).

## Carbaryl

Le carbaryl, un insecticide appartenant à la famille chimique des carbamates, connu également sous la dénomination commerciale de Sevin, a été largement employé dans de nombreuses activités agricoles (principalement cultures fruitières et céréalières) et non agricoles (entretien des parcs, jardins et pelouses). Une étude réalisée aux États-Unis parmi des ouvriers travaillant dans une usine de production de carbaryl a montré que les sujets exposés, comparés à un groupe témoin non exposé, ne présentaient pas de différences significatives dans leurs paramètres spermatiques ou hormonaux (Whorton et coll., 1979b). Seule une proportion plus élevée de sujets exposés comparés au groupe témoin présentaient des concentrations en spermatozoïdes inférieures, et à la limite de la signification statistique, à 20 millions/ml (correspondant au seuil de normalité selon les critères de l'OMS). La même équipe a poursuivi ces investigations en se focalisant sur les anomalies morphologiques des spermatozoïdes (Wyrobek et coll., 1981). Les sujets exposés présentaient une proportion plus élevée d'anomalies morphologiques de la tête des spermatozoïdes. Cette observation a été réitérée chez les anciens employés (ayant cessé d'être exposés depuis 6 ans), suggérant un effet peu ou pas réversible. Une étude réalisée en population générale parmi des hommes consultants pour infécondité du couple aux États-Unis (potentiellement exposés à de nombreux pesticides) a montré des associations significatives entre les concentrations croissantes de métabolites urinaires du carbaryl (carbaryl-naphtol) et des atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (mises en évidence par le test des Comètes) (Meeker et coll., 2004a) ainsi qu'avec un nombre et une mobilité réduite de spermatozoïdes (Meeker et coll., 2004b). Cette équipe a étudié ensuite, chez la même population, les relations entre les concentrations urinaires en 1-naphtol, un métabolite urinaire du carbaryl, et les concentrations circulantes en plusieurs hormones de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, testostérone) et en SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*) (Meeker et coll., 2006). Une association négative et significative a été retrouvée avec la testostérone.

Deux études réalisées en Chine dans une usine de production du carbaryl, ont montré que les spermatozoïdes de sujets exposés, comparés à des non exposés (travaillant dans l'usine et hors de l'usine), présentaient une plus forte proportion de fragmentation de l'ADN et d'aberrations chromosomiques ainsi qu'une mobilité réduite (Tan et coll., 2005 ; Xia et coll., 2005). La toxicité spermatique du carbaryl a été également constatée chez le rongeur suite à des expositions par voie orale (Pant et coll., 1995 et 1996).

## 2,4-D

En Argentine, une étude a comparé des agriculteurs exposés à l'herbicide 2,4-D à des sujets non exposés (Lerda et Rizzi, 1991). Les auteurs ont observé une proportion plus élevée de spermatozoïdes morphologiquement anormaux

et peu ou pas mobiles chez les sujets exposés. Le suivi au cours du temps a montré que les anomalies morphologiques des spermatozoïdes perduraient, contrairement à celles de la mobilité. Une étude canadienne a montré par la suite que le 2,4-D se retrouvait effectivement présent dans le liquide séminal chez des agriculteurs applicateurs de ce pesticide (Arbuckle et coll., 1999). Des études expérimentales chez la souris ont montré des atteintes de la morphologie des spermatozoïdes (Amer et Aly, 2001) et une génotoxicité modérée des cellules germinales mâles (Madrigal-Bujaidar et coll., 2001).

### ***Fenvalérate***

Les effets du fenvalérate sur la qualité séminale d'ouvriers travaillant dans des usines de production de cet insecticide pyréthriinoïde ont fait l'objet de plusieurs investigations en Chine. La concentration séminale en spermatozoïdes ainsi que leur mobilité tout comme l'intégrité de l'ADN (évaluée par le test des comètes et la technique Tunel) ont été retrouvées significativement diminuées chez des sujets exposés comparés à deux groupes témoins, l'un travaillant dans l'usine et l'autre à l'extérieur de l'usine (Tan et coll., 2002 ; Bian et coll., 2004 ; Lifeng et coll., 2006). De même, une plus grande proportion d'aberrations chromosomiques (estimées par la technique du Fish) a été retrouvée dans les spermatozoïdes des sujets exposés comparés à ceux provenant des groupes témoins internes et externes à l'usine (Xia et coll., 2004). Plusieurs études toxicologiques réalisées chez les rongeurs soutiennent la toxicité testiculaire du fenvalérate (Arena et coll., 2008 ; Zhang et coll., 2009, 2010a et b).

### ***Molinate***

Une étude réalisée aux États-Unis parmi des ouvriers travaillant dans des usines de production de molinate, un herbicide de la famille des thiocarbamates, n'a pas montré d'effets significatifs sur la qualité séminale ou sur les concentrations en hormones de la reproduction en fonction du degré d'exposition (Tomenson et coll., 1999).

### ***Carbofuran***

Une observation mexicaine a rapporté des caractéristiques séminales en dessous des normes de l'OMS concernant le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes ainsi qu'une proportion relativement élevée de spermatozoïdes avec des noyaux binucléés et des spermatides multinucléées chez deux agriculteurs exposés professionnellement au carbofuran, un insecticide de type carbamate (anticholinestérase) (Gallegos-Avila et coll., 2010). Bien qu'il soit difficile, en l'absence d'autres informations, d'imputer au carbofuran les effets constatés, on remarquera que des données expérimentales acquises chez des rongeurs soutiennent l'existence d'une toxicité spermatique (Pant et coll., 1995 ; Yousef et coll., 1995 ; Chauhan et coll., 2000).

### ***Paraquat et Malathion***

Une étude en Malaisie s'est intéressée aux répercussions sur la qualité séminale de l'usage simultané de paraquat, un herbicide de type ammonium quaternaire, et du malathion, un insecticide organophosphoré (Hossain et coll., 2010). Des agriculteurs exposés à ces deux matières actives, et comparés à des agriculteurs non utilisateurs de ces produits, présentaient de manière significative un volume séminal réduit ainsi qu'une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes. Ces observations sont cohérentes avec des données expérimentales chez le rongeur où des effets spermatiques ont été observées suite à une exposition par voie orale de malathion (Choudary et coll., 2008 ; Uzun et coll., 2009) ou intra-péritonéale de paraquat (Rios et coll., 1995).

En résumé, des observations effectuées chez des hommes, exposés professionnellement de manière spécifique à des pesticides, ont montré que certaines matières actives entraînent des effets spermatiques/testiculaires à des niveaux d'exposition élevés. C'est le cas notoire du dibromochloropropane, mais aussi du dibromure d'éthylène, chlordécone, carbaryl, fenvalérate, et dans une moindre mesure du 2,4-D, carbofuran, paraquat et malathion. Ces observations sont conformes aux données expérimentales disponibles chez l'animal. Les conséquences sur la fécondité effective des hommes ont été rarement étudiées. Dans le cas du dibromochloropropane, son usage a entraîné de graves conséquences sur la fécondité des hommes. En revanche, aucun effet sur la fécondité n'a été rapporté concernant l'exposition au chlordécone.

### **Expositions à des familles chimiques**

Certaines des études décrites ci-dessous ont été réalisées parmi des populations exposées professionnellement et où, sauf exception, on peut considérer que la famille chimique étudiée représentait la principale catégorie d'exposition en termes de fréquences et d'intensité. D'autres ont été réalisées en population générale, souvent parmi des sous-populations d'hommes consultants pour infécondité du couple. Dans ce cas, l'exposition à ces familles chimiques est vraisemblablement non spécifique et les éventuels effets observés pourraient être dus à d'autres produits.

L'usage des pesticides étant fortement influencé par la nature des activités agricoles et des nuisances qu'elles subissent, les études ont été regroupées par zones géographiques à l'échelle des pays.

### ***Organochlorés***

Plusieurs études réalisées aux États-Unis se sont intéressées aux relations entre les expositions à des insecticides organochlorés et la qualité séminale. Une

première étude réalisée auprès d'hommes fertiles et infertiles (présentant une oligospermie ou une azoospermie idiopathique) n'a pas montré de différence dans les concentrations séminales de DDE (principal métabolite du DDT) entre ces deux groupes (Bush et coll., 1986). Une étude portant sur un faible nombre d'hommes consultant pour infécondité a montré que ceux ayant moins de 50 % de spermatozoïdes mobiles avaient une concentration plasmatique moyenne en DDE supérieure aux sujets ayant une mobilité spermatique considérée comme normale (plus de 50 % de spermatozoïdes mobiles) (Hauser et coll., 2002). La même équipe a ensuite publié des travaux portant sur des effectifs plus élevés et montré l'absence d'association entre les niveaux circulants en DDE et l'atteinte de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Hauser et coll., 2003a) mais aussi avec l'ensemble des paramètres conventionnels du sperme (Hauser et coll., 2003b). Une autre étude réalisée chez des hommes consultant pour infécondité a montré que les concentrations circulantes en DDE étaient associées significativement à un risque augmenté de présenter des caractéristiques séminales en dessous des normes de l'OMS (en particulier concernant la concentration la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes) (Messaros et coll., 2009).

Au Canada, les concentrations circulantes en plusieurs pesticides organochlorés (DDT, DDE, oxychlorane, hexachlorobenzène) ont été mesurées chez des hommes à l'occasion du premier trimestre de grossesse de leurs conjointes (Cole et coll., 2006). Aucune association n'a été retrouvée avec la fécondabilité estimée par le DNC correspondant à cette grossesse. Une absence d'association avec le DNC a également été constatée en lien avec l'exposition au DDT en comparant des couples dont l'homme avait été applicateur de DDT en Sardaigne à des couples non exposés (Cocco et coll., 2005).

Une étude a été réalisée chez des hommes résidant au Chiapas (Mexique), une région endémique pour la Malaria, et où les applications de DDT ont eu lieu jusqu'en 2000 (De Jager et coll., 2006). Les niveaux d'expositions, estimées par la mesure du DDE dans le sang, étaient élevés, atteignant en moyenne 45 µg par g de lipides (approximativement 315 µg/l). Plusieurs paramètres spermatiques (mobilité, morphologie normale) ont été retrouvés inversement corrélés avec les concentrations plasmatiques en DDE.

Une équipe suédoise s'est intéressée chez des pêcheurs aux relations existantes entre les concentrations circulantes en DDE et leur fertilité évaluée par l'étude du sperme et des concentrations circulantes en hormones de la reproduction. Avec une concentration moyenne dans le sang en DDE de 240 ng par gramme de lipides (approximativement 1,5 µg/l), aucune association n'a été retrouvée avec les différents paramètres de la qualité séminale ou les concentrations circulantes en hormones (Rignell-Hydbom et coll., 2004). En revanche, une tendance, mais non significative, a été retrouvée avec les atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Rignell-Hydbom et coll., 2005a). Une fréquence plus élevée de spermatozoïdes porteurs d'un

chromosome Y a été retrouvée positivement corrélée avec les concentrations plasmatiques en DDE, laissant suggérer un impact sur le sex-ratio (Tiido et coll., 2005). Par ailleurs, aucune association n'a été retrouvée avec les concentrations séminales en PSA, fructose,  $\alpha$ -glucosidase et zinc, ces derniers reflétant l'activité des glandes sexuelles accessoires et de l'épididyme (Rignell-Hydbom et coll., 2005b).

Une étude européenne transversale réalisée simultanément parmi des populations Inuits du Groenland, suédoises (pêcheurs), polonaises et ukrainiennes, n'a pas retrouvé de relations entre les niveaux circulants de DDE et l'intégrité de la chromatine des spermatozoïdes (Spanò et coll., 2005). En revanche, une interaction significative a été retrouvée entre le degré d'intégrité de la chromatine et le nombre de répétitions de type CAG présentes dans le gène codant pour le récepteur aux androgènes (Giwerzman et coll., 2007). L'index mesurant la fragmentation de l'ADN était 40 % plus élevé chez les sujets fortement exposés au DDE et porteurs d'un nombre de répétitions CAG inférieur à 21. Ces mêmes équipes ont observé chez les sujets provenant des populations les plus exposées au DDE (Inuits et suédoises) une association positive entre les concentrations circulantes en DDE et le pourcentage de spermatozoïdes porteurs de chromosomes Y (Tiido et coll., 2006). De même, les concentrations en DDE (en particulier chez la population Inuit) ont été retrouvées positivement associées à une moindre mobilité des spermatozoïdes (Toft et coll., 2006). En revanche, aucune association n'a été retrouvée en lien avec le fonctionnement des glandes sexuelles accessoires (concentrations séminales en PSA, fructose,  $\alpha$ -glucosidase et zinc) (Elzanaty et coll., 2006) ou avec l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Stronati et coll., 2006). Des travaux portant cette fois-ci sur le délai nécessaire à concevoir ont montré la présence d'une association positive entre les concentrations plasmatiques croissantes en DDE et un délai allongé mais uniquement chez les Inuits (Axmon et coll., 2006).

Une étude écologique norvégienne a comparé des hommes résidant dans le sud de la Norvège à des hommes résidant dans le nord, tous issus de la population générale (Haugen et coll., 2011). Les concentrations plasmatiques en DDE étaient plus élevées chez les hommes résidant dans le sud que dans le nord. Aucune différence dans les paramètres séminaux n'a été constatée en fonction de la région de résidence. Cependant, les hommes résidant dans le sud présentaient des concentrations circulantes plus élevées en testostérone et plus faibles en FSH.

En Belgique, et parmi une population d'hommes consultant pour infécondité, des hommes présentant un spermogramme normal (témoins) ont été comparés à des hommes présentant un ou plusieurs paramètres spermatiques en dessous des normes de l'OMS (cas) (Charlier et Foidart, 2005). Aucune différence n'a été constatée dans les concentrations en DDE dans le sang entre les témoins et les cas. Par ailleurs, les auteurs ont pu obtenir du sang des mères chez un effectif

réduit de témoins et de cas. Les mères des cas présentaient des concentrations circulantes de DDE plus élevées que les mères des témoins, ce qui a permis aux auteurs de suggérer un effet délétère du DDE au cours du développement intra-utérin et se manifestant à l'âge adulte sur la qualité séminale.

Une étude turque a comparé les niveaux d'expositions à divers organochlorés mesurés dans du tissu adipeux prélevé chez des hommes infertiles et des hommes féconds (Cok et coll., 2010). Aucune différence n'a été constatée pour les trois isomères (a, b et g) de l'hexachlorohexane, hexachlorobenzène, endosulfan, DDE et DDT.

Deux études ont été réalisées en Afrique du sud parmi des populations résidant dans une région endémique au Malaria dans la province du Limpopo (Aneck-Hahn et coll., 2007 ; de Jager et coll., 2009). Les niveaux moyens d'expositions au DDE, estimées par la mesure dans le sang, étaient très élevés (215 µg par g de lipides en moyenne correspondant à 1 260 µg/l). Des corrélations inverses et significatives ont été retrouvées entre les concentrations circulantes en DDE, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles (analysés par le système automatique Casa). Par ailleurs, un risque augmenté et significatif de présenter une concentration en spermatozoïdes inférieure à 20.10<sup>6</sup>/ml ou un pourcentage de spermatozoïdes mobiles inférieur à 50 % a été associé à des concentrations croissantes de DDE dans le sang (OR de 1,001 et 1,003 par µg/g de lipides respectivement).

### ***Organophosphorés***

Trois études réalisées en Chine se sont intéressées aux conséquences des expositions à des insecticides organophosphorés, en particulier l'éthyl-parathion, le méthyl-parathion et le méthamidophos sur la qualité séminale et les concentrations circulantes en hormones de la reproduction (Padungtod et coll., 1998, 1999a et coll., 2000). Des ouvriers d'une usine de fabrication de pesticides ont été comparés à des témoins, des travailleurs provenant d'une industrie textile. L'exposition à ces pesticides a été retrouvée associée à une augmentation de la fréquence des aneuploïdies du sperme (chromosome 18), à une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes et à une augmentation des concentrations circulantes en LH. Également en Chine, une étude réalisée parmi des hommes récemment mariés a montré que ceux ayant les concentrations urinaires les plus élevées en certains métabolites de type dialkylphosphates (diméthylphosphates) présentaient également les paramètres séminaux (concentration et mobilité spermatiques) les plus faibles (Perry et coll., 2011).

Plusieurs études mexicaines se sont intéressées aux conséquences des expositions aux organophosphorés sur les paramètres qualitatifs et quantitatifs du sperme. Une étude portant sur des individus exposés à des insecticides

organophosphorés, principalement méthyl-parathion, métamidophos et diméthoate (mais aussi à l'endosulfan, un pesticide organochloré), a montré une fréquence plus élevée d'aneuploïdie des spermatozoïdes au cours d'une saison d'épandage comparé à la période précédant la saison d'épandage (Recio et coll., 2001). Une étude similaire a montré que les individus présentant la qualité séminale la plus faible (en particulier le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) étaient ceux qui présentaient les concentrations urinaires en dialkylphosphates les plus élevées (Recio-Vega et coll., 2008). Une autre étude réalisée parmi des hommes exposés principalement à des insecticides organophosphorés, mais aussi à divers fongicides, herbicides et insecticides organochlorés, a montré une association positive entre les concentrations urinaires en dialkylphosphates et le pourcentage d'altérations de la structure de la chromatine des spermatozoïdes (Sánchez-Peña et coll., 2004). En revanche, aucune association n'a été observée avec les paramètres conventionnels de la qualité du sperme. Une étude *in vitro* réalisée en incubant des spermatozoïdes de volontaires en présence de divers organophosphorés (méthyl-parathion, chlorpyrifos, diazinon) ou de leurs métabolites (méthyl-paraoxon, chlorpyrifos-oxon, diazoxon) a montré que les métabolites altéraient plus intensément la structure de la chromatine que les molécules mères (Salazar-Arredondo et coll., 2008). Deux études mexicaines ont porté sur l'impact des expositions aux pesticides organophosphorés, estimés par le dosage de métabolites urinaires de type dialkylphosphates (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP), sur le profil hormonal circulant (FSH, LH, prolactine, testostérone, œstradiol, et inhibine B pour une seule de ces études) chez des travailleurs du secteur agricole (légumes et floriculture). La première étude a montré des associations négatives et significatives entre les concentrations urinaires en DMTP et la LH et la FH, entre celles en DMDTP et la FSH et entre celles en DEP et l'œstradiol (Recio et coll., 2005). La seconde étude, réalisée par la même équipe, a également retrouvé des associations négatives significatives mais cette fois-ci entre le DEP et la FHS et l'inhibine B et entre le DMP et l'inhibine B (Blanco-Munoz et coll., 2010). Une étude péruvienne a comparé la qualité séminale d'applicateurs de pesticides organophosphorés à des hommes non exposés (Yucra et coll., 2006). Les résultats ont montré une diminution du volume séminal, de la mobilité et du pourcentage des formes normales des spermatozoïdes ainsi que de la concentration plasmatique en LH et testostérone chez les applicateurs comparés aux non exposés. Cette même équipe a montré ultérieurement que les concentrations urinaires en dialkylphosphates étaient positivement corrélées à un plus faible volume séminal (Yucra et coll., 2008).

Au Vénézuëla, une étude a comparé des hommes exposés à des insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (organophosphorés et carbamates) à des hommes non exposés. Le groupe exposé présentait une plus faible concentration et une moindre mobilité des spermatozoïdes (Mármol-Maneiro et coll., 2003).

Les conséquences des expositions à des organophosphorés et carbamates inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fertilité des ouvriers agricoles de la culture de la banane ont été étudiées aux Antilles françaises (Multigner et coll., 2008). Des ouvriers agricoles, exposés principalement au cadusaphos, éthoprophos, isazophos, pyrimiphos-éthyl, terbufos et aldicarbe, ont été comparés à des hommes salariés non exposés professionnellement aux pesticides. Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition et les paramètres spermatiques ou les concentrations plasmatiques en hormones de la reproduction (FSH, LH, testostérone et inhibine B). Seuls les sujets exposés pendant plus de 14 années (médiane de la durée d'exposition) présentaient un risque plus élevé, mais à la limite de la signification, d'avoir un nombre total de spermatozoïdes par éjaculat inférieur à 40 millions comparés aux non exposés.

Aux États-Unis, des études réalisées parmi des hommes issus de la population générale consultant pour infécondité ont montré des associations positives et significatives entre leurs concentrations urinaires en 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCYP, un métabolite du chlorpyrifos) et des atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes déterminées par le test des Comètes (Meeker et coll., 2004a). Ces études ont également montré des associations positives, à la limite de la signification statistique, avec un faible nombre de spermatozoïdes ou de pourcentage de spermatozoïdes mobiles (Meeker et coll., 2004b). La même équipe, toujours chez des hommes consultants pour infécondité, a étudié les relations entre les concentrations urinaires en TCYP et les concentrations circulantes en plusieurs hormones de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, testostérone) et en SHBG (Meeker et coll., 2006). Une association négative et significative a été retrouvée avec la testostérone.

Deux études ont exploré l'influence des variants portés par le gène codant la paraoxonase (PON1), une enzyme intervenant dans l'hydrolyse des organophosphorés, sur les effets des expositions aux organophosphorés sur la qualité séminale (Padungtod et coll., 1999b ; Pérez-Herrera et coll., 2008). Bien que limités par des effectifs très faibles, ces travaux suggèrent l'existence d'interactions avec des variants situés en position 192 de l'enzyme.

### ***Pyréthroïdes***

Une étude américaine s'est intéressée aux effets des insecticides pyréthri-noïdes sur la fertilité chez des hommes issus de la population générale consultant pour infécondité (Meeker et coll., 2008). Des concentrations élevées en métabolites urinaires (acides 3-phénoxybenzoïque, *cis*- et *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique) ont été retrouvées associées à une plus faible qualité séminale (concentration, mobilité et morphologie des spermatozoïdes) ainsi qu'à une diminution de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes. Cette équipe a ensuite montré chez cette même population que les concentrations urinaires en métabolites étaient positivement associées

à une augmentation des concentrations circulantes en FSH et à une diminution de l'inhibine B (marqueur de la spermatogenèse) (Meeker et coll., 2009).

En Chine, des études réalisées parmi des hommes consultant pour infécondité ont montré une corrélation significative et inverse entre les concentrations urinaires en métabolites (acide 3-phénoxybenzoïque) et la concentration en spermatozoïdes (Xia et coll., 2008 ; Ji et coll., 2011). De même, une corrélation significative mais positive a été retrouvée entre les concentrations urinaires en métabolites et le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (Ji et coll., 2011).

### ***Chlorophénates***

Des travaux réalisés au Canada (Colombie Britannique) se sont intéressés aux conséquences des expositions aux fongicides de la famille des chlorophénates sur la fertilité des hommes travaillant dans le secteur du bois (scieries en particulier) (Heacock et coll., 1998). L'une des particularités de ces fongicides était d'être contaminés par des dioxines. Des données sur la vie reproductive chez 26 487 hommes ayant travaillé dans des scieries entre 1955 et 1988 ont pu être recueillies. Fondée sur le nombre de naissances, une fécondité réduite fut constatée dans une première analyse chez les travailleurs exposés aux chlorophénates comparés à ceux qui ne l'étaient pas. Cependant, en tenant compte du nombre d'années d'exposition permettant le calcul d'un score d'exposition cumulée, aucun lien n'a été observé avec la fécondité.

En résumé, seules quelques familles chimiques de pesticides (principalement organochlorés et organophosphorés, et dans une moindre mesure pyréthri-noïdes et chlorophénates) ont fait l'objet d'études.

Parmi les organochlorés, c'est principalement le DDT et son métabolite persistant le DDE qui ont été étudiés. Les travaux réalisés parmi des populations exposées professionnellement au DDT ou résidentes dans des zones où l'usage de ce dernier fut important (Mexique, Afrique du Sud) tendent à montrer des associations entre l'exposition et la dégradation de divers paramètres spermatiques. En revanche, les études menées en populations générales aboutissent à des résultats contradictoires. Seules celles réalisées parmi les populations Inuits, forts consommateurs de denrées animales contaminées (situés au sommet de la chaîne trophique) par le DDE montrent assez fréquemment des associations avec des atteintes spermatiques ou un délai nécessaire à concevoir allongé.

Concernant les organophosphorés, les travaux menés parmi des ouvriers en usine de production ou des agriculteurs exposés professionnellement,

principalement en Amérique Centrale et du Sud, convergent en montrant des atteintes des caractéristiques sur sperme. Seule une étude réalisée parmi des ouvriers agricoles de la banane en Guadeloupe ne montrent pas d'associations. Une telle disparité pourrait être due à la diversité de matières actives employées mais également à des différences dans les moyens de protection, individuels ou collectifs, utilisés. Plusieurs études menées en population générale, principalement parmi des hommes consultant pour infécondité du couple, suggèrent des associations entre certains métabolites communs à plusieurs organophosphorés, ou spécifiques à quelques uns (chlorpyrifos) et des modifications de certains paramètres du sperme et/ou hormonaux.

Les études s'adressant aux pyréthriinoïdes, réalisées exclusivement en population consultant pour infécondité, tendent à montrer des associations avec des atteintes spermatiques.

### **Expositions à de multiples pesticides**

La plupart des activités professionnelles en contact avec des pesticides sont confrontées à une exposition à de multiples matières actives et familles chimiques. Cela est particulièrement vrai pour les activités agricoles ayant recours, au cours d'une période de culture, à des herbicides, fongicides et insecticides. Les matières actives, ainsi que la fréquence et l'intensité d'usage, sont également très variables en fonction des cultures et des conditions climatiques. L'exposition à de multiples pesticides est également une caractéristique des populations générales, ce qui est expliqué par la diversité des sources d'exposition (air, eau, alimentation). Comme pour les familles chimiques, les différentes études ont été regroupées par aires géographiques.

#### ***Études en Europe***

En Autriche, une proportion plus élevée d'agriculteurs en contact avec des pesticides a été retrouvée chez des couples inféconds pour infertilité de l'homme que chez des couples inféconds pour des causes féminines (Strohmer et coll., 1993).

Le programme européen Asclepios, destiné à étudier l'impact des expositions professionnelles sur la fonction de reproduction masculine, a fourni de nombreuses informations concernant les pesticides. Une approche longitudinale au Danemark parmi des agriculteurs exposés ou non exposés aux pesticides, a étudié la qualité séminale avant et après une saison d'utilisation de pesticides (Larsen et coll., 1998a et 1999a). La concentration en spermatozoïdes a été retrouvée plus faible après la saison d'utilisation de pesticides, mais cette diminution était présente aussi bien chez les agriculteurs exposés que chez les non exposés et sans différence marquante entre les deux groupes. Une autre étude a

été réalisée auprès de travailleurs dans des serres (floriculture) danoises exposés aux pesticides (Abell et coll., 2000a). Trois groupes d'exposition (élevée, intermédiaire et faible) ont été constitués sur la base de jugements d'experts tenant compte de l'usage de pesticides, de leurs formulations et durée d'utilisation. La concentration en spermatozoïdes ainsi que le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux ont été retrouvés plus faibles chez le groupe à exposition élevée comparé à celui d'exposition faible. Les concentrations en spermatozoïdes étaient 40 % inférieures chez les sujets ayant été exposés plus de 10 ans comparés à ceux qui avaient été exposés moins de 5 ans. Aucune différence n'a été observée concernant la concentration circulante en hormones (FSH, LH). En Finlande, des travaux réalisés chez des agriculteurs en bonne santé, avant et après une saison d'exposition à des fongicides, n'ont pas montré d'effets de l'exposition sur la fréquence d'aneuploïdie des spermatozoïdes (Härkönen et coll., 1999). Finalement, une étude réalisée conjointement au Danemark parmi des agriculteurs (en champs ouverts et en serres) et en France chez des viticulteurs en Alsace a porté sur l'influence des expositions aux pesticides sur la fécondabilité des couples (Thonneau et coll., 1999). Des travailleurs français en milieu rural (agriculteurs exposés et salariés non exposés), des agriculteurs danois (exposés aux pesticides et non exposés) et des travailleurs danois exposés en serres ont fait l'objet de cette étude. Le ratio de fécondabilité, estimée par le DNC, n'a pas été retrouvé significativement différent entre les sujets exposés et non exposés aussi bien en France qu'au Danemark.

En 1994, une étude danoise a rapporté chez des agriculteurs travaillant dans l'agriculture biologique une meilleure qualité séminale (concentration et nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) comparés à des travailleurs exerçant dans les secteurs de l'imprimerie, de l'électricité et des métaux (Abell et coll., 1994). Cette observation préliminaire est à l'origine de l'hypothèse selon laquelle les travailleurs agricoles en agriculture biologique (n'employant pas de pesticides homologués) auraient des meilleurs indicateurs de fertilité que ceux travaillant dans l'agriculture conventionnelle et exposés aux pesticides. Divers travaux ont été ainsi entrepris au Danemark pour confirmer ou réfuter cette hypothèse. Une première étude a comparé la qualité séminale chez des agriculteurs du secteur conventionnel à des agriculteurs en agriculture biologique avant une saison de traitements (Larsen et coll., 1999b). Après prise en compte de divers facteurs de confusion, le nombre de spermatozoïdes (concentration et nombre total par éjaculat), leur mobilité ainsi que la structure de la chromatine des spermatozoïdes ne différaient pas entre les deux groupes. Une proportion plus faible de spermatozoïdes morphologiquement normaux a été retrouvée chez les agriculteurs conventionnels, mais ce résultat n'a pu être confirmé sur un deuxième prélèvement de sperme. Concernant les hormones de la reproduction, une modeste augmentation de l'inhibine B et du ratio testostérone/SHBG a été observée chez les hommes travaillant dans l'agriculture biologique. Ces mêmes auteurs se sont ensuite intéressés à l'influence d'une alimentation réputée ne pas être contaminée par des résidus de pesticides

(alimentation issue de l'agriculture biologique) *versus* une alimentation conventionnelle sur la qualité séminale (Juhler et coll., 1999). Trois groupes d'exposition ont été constitués, basés sur le pourcentage de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique (nul, moyen, élevé). Par ailleurs, l'ingestion de 40 pesticides a été estimée sur la base de la fréquence de consommation des denrées alimentaires et de leur teneur moyenne en pesticides provenant du plan de surveillance danois des denrées alimentaires. Parmi les 14 paramètres séminaux étudiés, seul le pourcentage de spermatozoïdes normaux est apparu plus faible chez les non consommateurs de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique. Concernant l'estimation de l'ingestion de 40 pesticides, seuls cinq (azinphos-méthyl, carbaryl, chlorfenson, fenitrothion et tetradifon) ont été inversement corrélés avec le pourcentage de spermatozoïdes vivants. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre chacun des 40 pesticides étudiés et la concentration, mobilité ou morphologie des spermatozoïdes. Outre les caractéristiques séminales, la fertilité estimée par la mesure du DNC a été évaluée chez des agriculteurs conventionnels et des agriculteurs en agriculture biologique (Larsen et coll., 1998b). La fécondabilité des agriculteurs conventionnels a été retrouvée similaire à ceux travaillant en agriculture biologique et le ratio de fécondabilité entre eux ne différait pas de 1.

Aux Pays-Bas, une étude comparant des hommes fertiles à des hommes infertiles a identifié un risque augmenté de présenter une oligospermie lorsque les hommes déclaraient être exposés aux pesticides (Wong et coll., 2003). La fécondabilité des couples dont l'homme travaillait dans l'arboriculture fruitière a fait l'objet d'une étude (de Cock et coll., 1994). Une plus faible fécondabilité a été retrouvée associée à l'application des pesticides dans le groupe de forte exposition (vitesse faible d'application, estimée en nombre d'hectares par heure) et à une période de recherche de conception située entre mars et novembre (correspondant à la période d'épandage). Plus récemment, une nouvelle étude a porté sur la fécondabilité de travailleurs en serres exposés aux pesticides (Bretveld et coll., 2008a). En comparaison à un groupe témoin non exposé, un ratio de fécondabilité exposé/non exposé a été retrouvé diminué de manière significative pour les premières grossesses du couple.

En France, une étude a été réalisée parmi des hommes consultant pour infécondité du couple, couplée à une estimation de l'exposition professionnelle à des pesticides par questionnaire (De Fleurian et coll., 2009). L'exposition à des pesticides a été retrouvée associée à un risque augmenté, à la limite de la signification statistique, de présenter des paramètres séminaux en dessous des normes de référence de l'OMS.

En Italie, deux études ont comparé la fertilité de travailleurs exposés aux pesticides à celle d'hommes non exposés travaillant dans des secteurs administratifs (Petrelli et Figà-Talamanca, 2001 ; Petrelli et coll., 2001). L'étude du délai nécessaire à concevoir requis pour les premières grossesses du couple a montré un risque de délai accru non significatif pour des travailleurs en

serres moyennement exposés et significatif pour ceux fortement exposés. En revanche, aucune modification du délai nécessaire à concevoir n'a été constatée chez des agriculteurs disposant d'une licence d'application de pesticides. Dans la région de Vénétie, aucune différence de l'indice de fécondité (rapport entre le nombre de naissances vivantes durant une année et le nombre de femmes en âge de procréer) n'a pu être observée en fonction des zones classées par intensité d'usage de pesticides (faible, moyenne, élevée).

Une étude finlandaise s'est adressée aux travailleurs en serres exposés aux pesticides (Sallmen et coll., 2003). La fécondabilité des couples a été retrouvée diminuée de manière non significative chez ceux dont l'homme déclarait l'absence de moyens de protection efficaces et ce quelle que soit l'intensité d'exposition. En considérant les principales familles chimiques employées, ceux qui déclaraient l'usage de pyréthriinoïdes présentaient une diminution significative de la fécondabilité alors que pour ceux qui utilisaient des organophosphorés, la diminution de fécondabilité n'était pas significative.

### *Études en Amérique du Nord*

En Ontario (Canada), une étude de fécondabilité de couples agriculteurs n'a pas montré de lien entre l'emploi de pesticides et le délai nécessaire à concevoir (Curtis et coll., 1999). Pour certaines matières actives (dicamba, glyphosate, 2,4-D) ou familles chimiques (organophosphorés, thiocarbamates), une diminution non significative de la fécondabilité a été observée uniquement lorsque la femme était exposée et quelle que soit l'exposition du conjoint. Une autre étude canadienne n'a pas observé de différence dans la fréquence d'aneuploïdies des spermatozoïdes entre des hommes exposés à des pesticides, sans autre précision, et des hommes non exposés (Smith et coll., 2004).

Une étude américaine avait initialement montré des différences régionales dans les paramètres du sperme d'hommes féconds et observé une moindre qualité séminale parmi les hommes résidant dans des zones rurales comparés à ceux résidant dans des zones urbaines (Swan et coll., 2003a). Les auteurs ont voulu par la suite vérifier l'hypothèse selon laquelle cette différence dans la qualité séminale pouvait être expliquée par une différence d'exposition aux pesticides (Swan et coll., 2003b). Pour ce faire, des hommes ayant des paramètres séminaux normaux (témoins) ont été comparés à des hommes présentant une concentration et des pourcentages de spermatozoïdes mobiles en dessous des valeurs normales de référence (cas). L'exposition aux pesticides a été estimée par la mesure de la concentration de métabolites de 8 pesticides dans les urines. Parmi les hommes résidant dans des zones rurales du Missouri (cas et témoins), les concentrations urinaires en métabolites provenant de l'alachlore, diazinon et atrazine étaient positivement et significativement associées à un risque accru d'être un cas. En revanche, chez les hommes résidant dans des zones urbaines du Minnesota (cas et témoins), aucune association n'a été constatée.

Aux États-Unis, des dosages de 24 métabolites urinaires d'organophosphorés ou de pyréthrinoïdes ont été réalisés chez des hommes ayant également fourni un prélèvement de sperme. Selon les auteurs, des résultats préliminaires suggèrent une relation entre les sujets les plus exposés et une plus faible concentration en spermatozoïdes (Perry et coll., 2007).

### ***Études en Amérique du Sud***

Une étude réalisée en Argentine parmi des hommes, partenaires de couples consultant de manière consécutive pour infécondité, s'est intéressée à l'impact de l'utilisation professionnelle de pesticides sur la qualité séminale (Oliva et coll., 2001). L'exposition à des pesticides a été retrouvée significativement associée à une plus forte proportion de paramètres séminaux en dessous des normes de l'OMS ainsi qu'à une concentration circulante en œstradiol plus élevée. Ces effets étaient plus marqués chez les hommes consultant pour infertilité primaire que chez ceux consultant pour infertilité secondaire.

### ***Études en Asie***

Une étude indienne a comparé l'histoire reproductive d'un millier de couples dont l'homme était exposé aux pesticides dans des champs de coton à un millier de couples dont l'homme n'était pas exposé (Rupa et coll., 1991). Une plus forte proportion d'infécondité a été retrouvée chez les couples dont l'homme était exposé comparés aux non exposés.

Au Vietnam, une étude cas-témoins basée sur la qualité séminale a été réalisée chez des agriculteurs travaillant dans la culture du riz (Tuc et coll., 2007). Les cas étaient définis par la présence de paramètres séminaux en dessous des valeurs de référence de l'OMS. Les cas, après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac et alcool, étaient plus fréquemment associés à un lieu de résidence à proximité des rizières, à la durée d'activité professionnelle dans les rizières, à l'absence d'équipements de protection lors de l'application de pesticides ainsi qu'à l'absence de formation à l'usage des pesticides.

La combinaison d'expositions à deux familles d'insecticides, organophosphorés et pyréthrinoïdes, a fait l'objet d'une étude au Japon. Des applicateurs de ces familles chimiques ont été comparés à des hommes non exposés au cours d'une période d'épandage (été) et de non épandage (hiver) (Kamijima et coll., 2004). L'activité cholinestérasique érythrocytaire a été retrouvée plus faible chez les applicateurs et inversement proportionnelle à la fréquence d'exposition. La concentration sérique en testostérone a été retrouvée plus élevée chez les applicateurs que chez les non exposés, mais uniquement en hiver. Parmi les différents paramètres spermatiques, la proportion de spermatozoïdes peu ou pas mobiles a été retrouvée plus élevée chez les applicateurs, mais uniquement pendant l'été.

En résumé, les nombreuses études portant sur l'exposition aux pesticides sans distinction précise sur les matières actives ou familles chimiques sont assez contradictoires. Il est difficile d'en tirer des conclusions définitives tellement la variété de pesticides est grande sans oublier la diversité d'intensité d'exposition, voies d'expositions ou moyens de protection et qui sont généralement peu ou mal renseignés.

## Exposition aux pesticides et fertilité féminine

Les études portant sur l'impact des pesticides sur la fertilité féminine sont bien moins nombreuses que celles portant sur le versant masculin. Plusieurs raisons peuvent être avancées. Dans le secteur professionnel, les tâches exposant aux pesticides, en particulier l'épandage, sont principalement dévolues aux hommes. Par ailleurs, comme indiqué plus haut, la fertilité féminine sous l'angle biologique est plus difficile à évaluer que la fertilité masculine.

En Ontario (Canada), une étude de fécondabilité de couples agriculteurs a montré que l'exposition féminine à certaines matières actives (dicamba, glyphosate, 2,4-D) ou familles chimiques (organophosphorés, thiocarbamates), entraînait une augmentation non significative du délai nécessaire à concevoir (Curtis et coll., 1999).

Aux États-Unis, des femmes infertiles ont été comparées à des femmes fertiles provenant du même centre médical (Greenlee et coll., 2003). Le fait de préparer et d'appliquer des pesticides au cours des deux années précédant la recherche d'une conception a été identifié comme un facteur de risque significatif d'infertilité. L'emploi de fongicides était également associé à un risque accru mais non significatif. En Californie, une étude réalisée parmi 289 agricultrices n'a pas montré d'association entre le délai nécessaire à concevoir et la concentration maternelle circulante en DDE ou en DDT (Harley et coll., 2008). Cependant, le fait d'employer des pesticides professionnellement ou dans un cadre domestique ainsi que le fait de résider à proximité d'un champ agricole apparaissaient significativement associés à une plus faible fécondabilité. En France, une étude récente portant sur 394 femmes enceintes (cohorte Pélagie) a montré que les concentrations en DDE dans le sang du cordon des enfants étaient significativement associées à un délai nécessaire à concevoir allongé (Chevrier et coll., 2013). Dans le cadre de la cohorte AHS, les femmes ayant employé des pesticides, et en particulier des pesticides perturbateurs endocriniens (atrazine, lindane, mancozèbe et manèbe) présentaient un risque augmenté d'avoir des cycles menstruels longs ou des absences de cycles (Farr et coll., 2004). À l'inverse, une étude réalisée parmi des femmes asiatiques résidant dans la région de San Francisco aux États-Unis a montré que les concentrations croissantes sanguines en DDE étaient associées à des cycles menstruels courts (Windham et coll., 2005).

Une étude réalisée en Colombie s'est intéressée à l'estimation rétrospective du DNC correspondant à la première grossesse chez 2 592 femmes résidant dans 5 régions différentes du pays (Sanin et coll., 2009). Par une approche écolo-gique, les auteurs ont voulu vérifier s'il existait une association entre le DNC et l'usage du glyphosate épandu par voie aérienne pour lutter contre les cultures illicites (cocaïne) dans chacune des régions correspondantes. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'associations consistantes entre la fécondabilité des femmes et l'épandage aérien de glyphosate. Toujours en Colombie, une autre étude a rap-porté une diminution significative de la fécondabilité, estimée par la mesure du DNC, chez des femmes travaillant dans le secteur de la floriculture (Idrovo et coll., 2005). Cependant, l'exposition étant multiple (herbicides, fongicides, insecticides, nématicides, acaricides), il n'a pas été possible de relier les effets observés à une matière active ou à une catégorie chimique particulière.

Au Danemark, une étude réalisée sur la période 1995-2004 parmi les femmes consultant le système hospitalier danois n'a pas montré de différence d'incidence de consultation pour infertilité (et qu'on initié un traitement pour infertilité) entre celles qui déclaraient travailler dans l'horticulture et celles qui travaillaient dans d'autres secteurs d'activité (Hougaard et coll., 2009). Au Pays Bas, une étude a montré une augmentation non significative du DNC chez des femmes primo-gravides et travaillant dans la floriculture en serres (Bretveld et coll., 2008b). Dans le cadre d'une étude européenne transversale réalisée simultanément parmi des populations Inuits du Groenland, suédoises (pêcheurs), polonaises et ukrai-niennes, une association entre les concentrations circulantes croissantes en DDE mesurées chez les conjointes et un délai nécessaire à concevoir allongé a été constatée uniquement chez les Inuits (Axmon et coll., 2006). Plusieurs études en Europe se sont intéressées à la fécondabilité de femmes travaillant dans des serres, principalement dédiées à la floriculture. Au Danemark, une fécondabilité diminuée, à la limite de la signification statistique, a été retrouvée chez celles qui appliquaient des pesticides (Abell et coll., 2000b). Un résultat similaire a été observé aux Pays-Bas, mais cette fois-ci lorsque l'analyse portait sur les primipares (Bretveld et coll., 2006). En Italie, aucune modification de la fécondabilité n'a été retrouvée associée à l'usage de pesticides (Lauria et coll., 2006).

Une étude chinoise réalisée parmi des femmes récemment mariées, travaillant dans l'industrie textile et sans enfants, a montré une association significative entre des concentrations croissantes circulantes en DDT et le risque d'avoir un cycle menstruel court (<21 jours) (Ouyang et coll., 2005) (OR=2,78 ; IC 95 % [1,07-7,14]).

En résumé, peu d'études s'intéressent à l'impact d'une exposition à des pesti-cides sur la fertilité féminine. Quelques effets sur la longueur du cycle mens-truel ont été rapportés chez des femmes exposées, en particulier au DDT, ainsi que sur le délai nécessaire à concevoir, mais les résultats des études ne sont pas convergents.

**En conclusion**, la mise en évidence d'effets néfastes de certaines matières actives sur la fertilité a été possible du fait d'une exposition relativement spécifique et intense. C'est le cas notoire du dibromochloropropane, dont l'emploi dans diverses régions du globe, en particulier en zone tropicale et sous-tropicale, a entraîné des dizaines de milliers de cas d'infertilité permanente ou temporaire. D'autres matières actives, principalement le dibromure d'éthylène, la chlordécone, le carbaryl, le fenvalérate, et dans une moindre mesure le 2,4-D, carbofuran, le paraquat et le malathion ont été associées à des atteintes spermatiques, réversibles ou non réversibles. Ces observations ont été corroborées dans la plupart des cas par des données expérimentales chez l'animal. La plupart de ces pesticides ne sont plus employés de nos jours. Néanmoins, certains d'entre eux (chlordécone, dibromochloropropane) continuent à être présents dans l'environnement (sols, nappes aquifères).

Dans la plupart des circonstances, l'exposition à des pesticides est multiple, ce qui complexifie l'identification des matières actives éventuellement mises en cause. Des travaux se sont focalisés sur l'emploi de matières actives regroupées au sein d'une famille chimique donnée, principalement les organochlorés et les organophosphorés. Dans le cas des organochlorés, les études ont porté presque exclusivement sur le DDT et son métabolite le DDE. En revanche, pour les organophosphorés, la très grande diversité des matières actives étudiées rend difficile l'établissement d'un lien précis entre l'une d'entre elles et des atteintes de la fertilité. Néanmoins, d'une manière générale, dans le cas d'expositions élevées lors de circonstances professionnelles, les études tendent à montrer des associations avec des atteintes des caractéristiques spermatiques ou avec un allongement du délai nécessaire à concevoir. À l'opposé, pour les quelques études réalisées parmi des populations consultant pour infécondité, les résultats sont insuffisamment informatifs et ne permettent pas de conclure.

La majorité des études analysant l'impact d'exposition aux pesticides sur la fertilité se sont déroulées parmi des populations exposées (dans un contexte d'usage professionnel ou domestique), à une très grande diversité de matières actives et de familles chimiques. Quels que soient la région géographique ou le type d'activité agricole, les conclusions ne sont pas homogènes. Il existe autant d'études suggérant une association que d'études n'en montrant pas. Les travaux menés parmi des populations ayant recours à l'agriculture biologique sont également contradictoires. Il est donc difficile de trancher : les observations montrant des associations positives avec des troubles de la fertilité reflètent-elles une réalité ou sont-elles la conséquence de fluctuations d'échantillonnages ? À ce stade, un point critique mérite d'être mentionné c'est celui de la mesure d'exposition. L'exposition est souvent établie par questionnaire aboutissant à des classements dichotomiques (exposés, non-exposés) ou par classes (faible, moyenne, élevée) assez imprécis et qui n'intègrent pas les mesures de protection individuelle ou collective. Les mesures biologiques (internes) d'exposition se trouvent confrontées à la validité d'une

simple mesure dans une matrice biologique à un instant t. Le développement d'outils performants capables d'estimer objectivement les expositions apparaît nécessaire. Signalons finalement le peu d'études s'intéressant à l'impact des expositions aux pesticides sur la fertilité féminine et l'absence de conclusions consistantes.

## BIBLIOGRAPHIE

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. High sperm density among members of organic farmers' association. *Lancet* 1994, **343** : 1498

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000a, **26** : 492-500

ABELL A, JUUL S, BONDE JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000b, **26** : 131-136

AMER SM, ALY FA. Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutat Res* 2001, **494** : 1-12

AMIR D. The spermicidal effect of ethylene dibromide in bulls and rams. *Mol Reprod Dev* 1991, **28** : 99-109

ANECK-HAHN NH, SCHULENBURG GW, BORNMAN MS, FARIAS P, DE JC. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007, **28** : 423-434

ARBUCKLE TE, SCHRADER SM, COLE D, HALL JC, BANCEJ CM, et coll. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid residues in semen of Ontario farmers. *Reprod Toxicol* 1999, **13** : 421-429

ARENA AC, FERNANDEZ CD, PORTO EM, BISSACOT DZ, PEREIRA OC, KEMPINAS WG. Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *J Toxicol Environ Health A* 2008, **71** : 1550-1558

AUGER J, KUNSTMANN JM, CZYGLIK F, JOUANNET P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995, **332** : 281-285

AXMON A, THULSTRUP AM, RIGNELL-HYDBOM A, PEDERSEN HS, ZVYEZDAY V, et coll. Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE). *Hum Reprod* 2006, **21** : 657-665

BIAN Q, XU LC, WANG SL, XIA YK, TAN LF, et coll. Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 999-1005

BLANCO-MUNOZ J, MORALES M, LACASANA M, AGUILAR-GARDUNO C, BASSOL S, CEBRIAN ME. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profiles in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. *Human Reprod* 2010, **25** : 1787-1795

- BRETVELD R, ZIELHUIS GA, ROELEVELD N. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 359-367
- BRETVELD R, KIK S, HOOVELD M, VAN R, I, ZIELHUIS G, et coll. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers. *Occup Environ Med* 2008a, **65** : 185-190
- BRETVELD R, HOOVELD M, ZIELHUIS G, PELLEGRINO A, VAN ROOIJ I, ROELEVELD N. Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 2008b, **25** : 107-114
- BUSH B, BENNETT AH, SNOW JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986, **15** : 333-341
- CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, SKAKKEBAEK NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992, **305** : 609-613
- CHARLIER CJ, FOIDART JM. Comparative study of dichlorodiphenyldichloroethylene in blood and semen of two young male populations: lack of relationship to infertility, but evidence of high exposure of the mothers. *Reprod Toxicol* 2005, **20** : 215-220
- CHAUHAN LK, PANT N, GUPTA SK, SRIVASTAVA SP. Induction of chromosome aberrations, micronucleus formation and sperm abnormalities in mouse following carbofuran exposure. *Mutat Res* 2000, **465** : 123-129
- CHEVRIER C, WAREMBOURG C, GAUDREAU E, MONFORT C, LE BLANC A, et coll. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time to pregnancy. *Epidemiology* 2013, **24** : 251-260
- CHOUDHARY N, GOYAL R, JOSHI SC. Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol* 2008, **29** : 259-262
- COCCO P, FADDA D, IBBA A, MELIS M, TOCCO MG, et coll. Reproductive outcomes in DDT applicators. *Environ Res* 2005, **98** : 120-126
- COHN WJ, BOYLAN JJ, BLANKE RV, FARISS MW, HOWELL JR, et coll. Treatment of chlordane (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978, **298** : 243-248
- COK I, DURMAZ TC, DURMAZ E, SATIROGLU MH, KABUKCU C. Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environ Monit Assess* 2010, **162** : 301-309
- COLE DC, WAINMAN B, SANIN LH, WEBER JP, MUGGAH H, et coll. Environmental contaminant levels and fecundability among non-smoking couples. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 13-19
- CURTIS KM, SAVITZ DA, WEINBERG CR, ARBUCKLE TE. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology* 1999, **10** : 112-117
- DE COCK J, WESTVEER K, HEEDERIK D, TE VE, VAN KR. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 693-699
- DE FLEURIAN G, PERRIN J, ECOCHARD R, DANTONY E, LANTEAUME A, et coll. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl* 2009, **30** : 566-579

DE JAGER C, ANECK-HAHN NH, BORNMAN MS, FARIAS P, LETER G, et coll. Sperm chromatin integrity in DDT-exposed young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *Hum Reprod* 2009, **24** : 2429-2438

DE JAGER C, FARIAS P, BARRAZA-VILLARREAL A, AVILA MH, AYOTTE P, et coll. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl* 2006, **27** : 16-27

ELZANATY S, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, PEDERSEN HS, LUDWICKI JK, et coll. Association between exposure to persistent organohalogen pollutants and epididymal and accessory sex gland function: multicentre study in Inuit and European populations. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 765-773

FARR SL, COOPER GS, CAI J, SAVITZ DA, SANDLER DP. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1194-1204

GALLEGOS-AVILA G, ANCER-RODRIGUEZ J, NIDERHAUSER-GARCIA A, ORTEGA-MARTINEZ M, JARAMILLO-RANGEL G. Multinucleation of spermatozoa and spermatids in infertile men chronically exposed to carbofuran. *Reprod Toxicol* 2010, **29** : 458-460

GIWERCMAN A, RYLANDER L, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, PEDERSEN HS, et coll. Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen characteristics. *Pharmacogenet Genomics* 2007, **17** : 391-401

GLASS RI, LYNESS RN, MENGLE DC, POWELL KE, KAHN E. Sperm count depression in pesticide applicators exposed to dibromochloropropane. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 346-351

GREENLEE AR, ARBUCKLE TE, CHYOU PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003, **14** : 429-436

HÄRKÖNEN K, VIITANEN T, LARSEN SB, BONDE JP, LAHDETIE J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. ASCLEPIOS. A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability. *Environ Mol Mutagen* 1999, **34** : 39-46

HARLEY KG, MARKS AR, BRADMAN A, BARR DB, ESKENAZI B. DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J Occup Environ Med* 2008, **50** : 1335-1342

HAUGEN TB, TEFRE T, MALM G, JONSSON BA, RYLANDER L, et coll. Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway. *Reprod Toxicol* 2011, **32** : 261-267

HAUSER R, ALTSHUL L, CHEN Z, RYAN L, OVERSTREET J, et coll. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 229-233

HAUSER R, CHEN Z, POTHIER L, RYAN L, ALTSHUL L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect* 2003b, **111** : 1505-1511

HAUSER R, SINGH NP, CHEN Z, POTHIER L, ALTSHUL L. Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay. *Hum Reprod* 2003a, **18** : 2525-2533

HEACOCK H, HOGG R, MARION SA, HERSHLER R, TESCHKE K, et coll. Fertility among a cohort of male sawmill workers exposed to chlorophenate fungicides. *Epidemiology* 1998, **9** : 56-60

HOSSAIN F, ALI O, D'SOUZA UJ, NAING DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health* 2010, **52** : 353-360

HOUGAARD KS, HANNERZ H, FEVEILE H, BONDE JP, BURR H. Infertility among women working in horticulture. A follow-up study in the Danish Occupational Hospitalization Register. *Fertil Steril* 2009, **91** : 1385-1387

IDROVO AJ, SANIN LH, COLE D, CHAVARRO J, CACERES H, NARVAEZ J, RESTREPO M. Time to first pregnancy among women working in agricultural production. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 493-500

JÉGOU B, AUGER J, MULTIGNER L, PINEAU C, THONNEAU P, et coll. The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In : *The Male Gamete: From Basic Science to Clinical Applications*. GAGNON C (ed.). Vienna, IL: Cache River Press, 1999: 445-454

JI G, XIA Y, GU A, SHI X, LONG Y, et coll. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod Toxicol* 2011, **31** : 171-176

JUHLER RK, LARSEN SB, MEYER O, JENSEN ND, SPANO M, et coll. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999, **37** : 415-423

KAMIJIMA M, HIBI H, GOTOH M, TAKI K, SAITO I, et coll. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health* 2004, **46** : 109-118

LARSEN SB, GIWERCMAN A, SPANO M, BONDE JP. A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol* 1998a, **12** : 581-589

LARSEN SB, GIWERCMAN A, SPANO M, BONDE JP. Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. Asclepios. *Scand J Work Environ Health* 1999a, **25 (Suppl 1)** : 74-75

LARSEN SB, JOFFE M, BONDE JP. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998b, **55** : 278-283

LARSEN SB, SPANO M, GIWERCMAN A, BONDE JP. Semen quality and sex hormones among organic and traditional Danish farmers. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1999b, **56** : 139-144

LAURIA L, SETTIMI L, SPINELLI A, FIGA-TALAMANCA I. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 425-430

- LERDA D, RIZZI R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res* 1991, **262** : 47-50
- LIFENG T, SHOULIN W, JUNMIN J, XUEZHAO S, YANNAN L, et coll. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception* 2006, **73** : 92-96
- MADRIGAL-BUJAJIDAR E, HERNÁNDEZ-CERUELOS A, CHAMORRO G. Induction of sister chromatid exchanges by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo. *Food Chem Toxicol* 2001, **39** : 941-946
- MARMOL-MANEIRO L, FERNANDEZ-D'POOL J, SANCHEZ BJ, SIRIT Y. Seminal profile in workers exposed to cholinesterase inhibitor insecticides. *Invest Clin* 2003, **44** : 105-117
- MEEKER JD, SINGH NP, RYAN L, DUTY SM, BARR DB, et coll. Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Hum Reprod* 2004a, **19** : 2573-2580
- MEEKER JD, RYAN L, BARR DB, HERRICK RF, BENNETT DH, et coll. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 2004b, **112** : 1665-1670
- MEEKER JD, RYAN L, BARR DB, HAUSER R. Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology* 2006, **17** : 61-68
- MEEKER JD, BARR DB, HAUSER R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 2008, **23** : 1932-1940
- MEEKER JD, BARR DB, HAUSER R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod Toxicol* 2009, **27** : 155-160
- MESSAROS BM, ROSSANO MG, LIU G, DIAMOND MP, FRIDERICI K, et coll. Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms. *Environ Res* 2009, **109** : 457-464
- MULTIGNER L, KADHEL P, HUC-TERKI F, THOME JP, JANKY E, AUGER J. Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology* 2006, **17** : S372
- MULTIGNER L, KADHEL P, PASCAL M, HUC-TERKI F, KERCRET H, et coll. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health* 2008, **7** : 40
- OLIVA A, SPIRA A, MULTIGNER L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001, **16** : 1768-1776
- OUYANG F, PERRY MJ, VENNERS SA, CHEN C, WANG B, et coll. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 878-884
- PADUNGTOD C, LASLEY BL, CHRISTIANI DC, RYAN LM, XU X. Reproductive hormone profile among pesticide factory workers. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 1038-1047

- PADUNGTOD C, HASSOLD TJ, MILLIE E, RYAN LM, SAVITZ DA, et coll. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am J Ind Med* 1999a, **36** : 230-238
- PADUNGTOD C, NIU T, WANG Z, SAVITZ DA, CHRISTIANI DC, et coll. Paraoxonase polymorphism and its effect on male reproductive outcomes among Chinese pesticide factory workers. *Am J Ind Med* 1999b, **36** : 379-387
- PADUNGTOD C, SAVITZ DA, OVERSTREET JW, CHRISTIANI DC, RYAN LM, et coll. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 982-992
- PANT N, PRASAD AK, SRIVASTAVA SC, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Effect of oral administration of carbofuran on male reproductive system of rat. *Hum Exp Toxicol* 1995, **14** : 889-894
- PANT N, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Hum Exp Toxicol* 1996, **15** : 736-738
- PANT N, SRIVASTAVA SC, PRASAD AK, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Vet Hum Toxicol* 1995, **37** : 421-425
- PEREZ-HERRERA N, POLANCO-MINAYA H, SALAZAR-ARREDONDO E, SOLIS-HEREDIA MJ, HERNANDEZ-OCHOA I, et coll. PON1Q192R genetic polymorphism modifies organophosphorous pesticide effects on semen quality and DNA integrity in agricultural workers from southern Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, **230** : 261-268
- PERRY MJ, VENNERS SA, BARR DB, XU X. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod Toxicol* 2007, **23** : 113-118
- PERRY MJ, VENNERS SA, CHEN X, LIU X, TANG G, et coll. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011, **31** : 75-79
- PETRELLI G, FIGA-TALAMANCA I. Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2001, **17** : 675-677
- PETRELLI G, LAURIA L, FIGA-TALAMANCA I. Occupational exposure and male fertility. Results of an Italian multicenter study in an exposed population. *Med Lav* 2001, **92** : 307-313
- POTASHNIK G, BEN-ADERET N, ISRAELI R, YANAI-INBAR I, SOBER I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 1978, **30** : 444-447
- RATCLIFFE JM, SCHRADER SM, STEENLAND K, CLAPP DE, TURNER T, et coll. Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 317-326
- RECIO R, ROBBINS WA, BORJA-ABURTO V, MORAN-MARTINEZ J, FROINES JR, et coll. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 1237-1240
- RECIO R, OCAMPO-GOMEZ G, MORAN-MARTINEZ J, BORJA-ABURTO V, LOPEZ-CERVANTES M, URIBE M, TORRES-SANCHEZ L, CEBRIAN M. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1160-1163

RECIO-VEGA R, OCAMPO-GOMEZ G, BORJA-ABURTO VH, MORAN-MARTINEZ J, CEBRIAN-GARCIA ME. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol* 2008, **28** : 674-680

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, ELZANATY S, GIWERCMAN A, LINDH CH, et coll. Exposure to persistent organochlorine pollutants and seminal levels of markers of epididymal and accessory sex gland functions in Swedish men. *Hum Reprod* 2005b, **20** : 1910-1914

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, GIWERCMAN A, JONSSON BA, LINDH C, et coll. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect* 2005a, **113** : 175-179

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, GIWERCMAN A, JONSSON BA, NILSSON-EHLE P, et coll. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod* 2004, **19** : 2066-2075

RIOS AC, SALVADORI DM, OLIVEIRA SV, RIBEIRO LR. The action of the herbicide paraquat on somatic and germ cells of mice. *Mutat Res* 1995, **328** : 113-118

RUPA DS, REDDY PP, REDDI OS. Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. *Environ Res* 1991, **55** : 123-128

SALAZAR-ARREDONDO E, DE JS-H, ROJAS-GARCIA E, HERNANDEZ-OCHOA I, QUINTANILLA-VEGA B. Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 455-460

SALLMEN M, LIESIVUORI J, TASKINEN H, LINDBOHR ML, ANTTILA A, et coll. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2003, **29** : 85-93

SANCHEZ-PENA LC, REYES BE, LOPEZ-CARRILLO L, RECIO R, MORAN-MARTINEZ J, et coll. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, **196** : 108-113

SANIN LH, CARRASQUILLA G, SOLOMON KR, COLE DC, MARSHALL EJP. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2009, **72** : 949-960

SCHRADER SM, TURNER TW, RATCLIFFE JM. The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod Toxicol* 1988, **2** : 191-198

SHARPE RM, SKAKKEBAEK NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993, **341** : 1392-1395

SLUTSKY M, LEVIN JL, LEVY BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health* 1999, **5** : 116-122

SMITH JL, GARRY VF, RADEMAKER AW, MARTIN RH. Human sperm aneuploidy after exposure to pesticides. *Mol Reprod Dev* 2004, **67** : 353-359

SPANO M, TOFT G, HAGMAR L, ELEUTERI P, RESCIA M, et coll. Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum Reprod* 2005, **20** : 3488-3499

STROHMER H, BOLDIZSAR A, PLOCKINGER B, FELDNER-BUSZTIN M, FEICHTINGER W. Agricultural work and male infertility. *Am J Ind Med* 1993, **24** : 587-592

STRONATI A, MANICARDI GC, CECATI M, BORDICCHIA M, FERRANTE L, et coll. Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations. *Reproduction* 2006, **132** : 949-958

SWAN SH, BRAZIL C, DROBNIS EZ, LIU F, KRUSE RL, et coll. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect* 2003a, **111** : 414-420

SWAN SH, KRUSE RL, LIU F, BARR DB, DROBNIS EZ, et coll. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003b, **111** : 1478-1484

TAKAHASHI W, WONG L, ROGERS BJ, HALE RW. Depression of sperm counts among agricultural workers exposed to dibromochloropropane and ethylene dibromide. *Bull Environ Contam Toxicol* 1981, **27** : 551-558

TAN LF, SUN XZ, LI YN, JI JM, WANG QL, et coll. Effects of carbaryl production exposure on the sperm and semen quality of occupational male workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2005, **23** : 87-90

TAN LF, WANG SL, SUN XZ, LI YN, WANG QL, et coll. Effects of fenvalerate exposure on the semen quality of occupational workers. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002, **8** : 273-276

TER HAAR G. An investigation of possible sterility and health effects from exposure to ethylene dibromide. In : Banbury Report 5--Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? AMES B, INFANTE P, REITZ R (eds). Cold Spring Harbor, NY: Banbury report. Vol. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, 1980 : 167-188

THONNEAU P, ABELL A, LARSEN SB, BONDE JP, JOFFE M, et coll. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark. ASCLEPIOS Study Group. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 157-163

THRUPP LA. Sterilization of workers from pesticide exposure: the causes and consequences of DBCP-induced damage in Costa Rica and beyond. *Int J Health Serv* 1991, **21** : 731-757

TIIDO T, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON B, GIWERCMAN YL, RYLANDER L, et coll. Exposure to persistent organochlorine pollutants associates with human sperm Y:X chromosome ratio. *Hum Reprod* 2005, **20** : 1903-1909

TIIDO T, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, GIWERCMAN YL, PEDERSEN HS, et coll. Impact of PCB and p,p'-DDE contaminants on human sperm Y:X chromosome ratio: studies in three European populations and the Inuit population in Greenland. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 718-724

TOFT G, RIGNELL-HYDBOM A, TYRKIEL E, SHVETS M, GIWERCMAN A, et coll. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology* 2006, **17** : 450-458

TOMENSON JA, TAVES DR, COCKETT AT, MCCUSKER J, BARRAJ L, et coll. An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 771-787

TORKELSON TR, SADEK SE, ROWE VK, KODAMA JK, ANDERSON HH, et coll. Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol* 1961, **3** : 545-559

TUC VP, WANGSUPHACHART V, TASANAPRADIT P, FUNGLADDA W, VAN TP, et coll. Impacts of pesticide use on semen characteristics among rice farmers in Kienxuong District, Thai Binh Province, Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007, **38** : 569-575

UZUN FG, KALENDER S, DURAK D, DEMIR F, KALENDER Y. Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 1903-1908

WHORTON D, KRAUSS RM, MARSHALL S, MILBY TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977, **2** : 1259-1261

WHORTON D, MILBY TH, KRAUSS RM, STUBBS HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med* 1979a, **21** : 161-166

WHORTON M. The effects of the occupation on male reproductive function. In : Human Fertility Factors. SPIRA A, JOUANNET E (eds). Vol. 103. Inserm, Paris, 1981 : 339-350

WHORTON MD, MILBY TH, STUBBS HA, AVASHIA BH, HULL EQ. Testicular function among carbaryl-exposed employees. *J Toxicol Environ Health* 1979b, **5** : 929-941

WILLIAMS J, GLADEN BC, TURNER TW, SCHRADER SM, CHAPIN RE. The effects of ethylene dibromide on semen quality and fertility in the rabbit: evaluation of a model for human seminal characteristics. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 687-700

WINDHAM GC, LEE D, MITCHELL P, ANDERSON M, PETREAS M, LASLEY B. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* 2005, **16** : 182-190

WONG O, UTIDJIAN HM, KARTEN VS. Retrospective evaluation of reproductive performance of workers exposed to ethylene dibromide (EDB). *J Occup Med* 1979, **21** : 98-102

WONG WY, ZIELHUIS GA, THOMAS CM, MERKUS HM, STEEGERS-THEUNISSEN RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, **110** : 49-54

WYROBEK AJ, WATCHMAKER G, GORDON L, WONG K, MOORE D, et coll. Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect* 1981, **40** : 255-265

XIA Y, BIAN Q, XU L, CHENG S, SONG L, et coll. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology* 2004, **203** : 49-60

XIA Y, CHENG S, BIAN Q, XU L, COLLINS MD, et coll. Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci* 2005, **85** : 615-623

XIA Y, HAN Y, WU B, WANG S, GU A, et coll. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil Steril* 2008, **89** : 1743-1750

YOUSEF MI, SALEM MH, IBRAHIM HZ, HELMI S, SEEHY MA, et coll. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B* 1995, **30** : 513-534

YUCRA S, GASCO M, RUBIO J, GONZALES GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health* 2008, **7** : 59

YUCRA S, RUBIO J, GASCO M, GONZALES C, STEENLAND K, et coll. Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 355-361

ZHANG H, WANG H, JI YL, NING H, YU T et coll. Lactational fenvalerate exposure permanently impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicol Lett* 2009, **191** : 47-56

ZHANG H, WANG H, JI YL, ZHANG Y, YU T et coll. Maternal fenvalerate exposure during pregnancy persistently impairs testicular development and spermatogenesis in male offspring. *Food Chem Toxicol* 2010a, **48** : 1160-1169

ZHANG H, WANG H, WANG Q, ZHAO XF, LIU P et coll. Pubertal and early adult exposure to fenvalerate disrupts steroidogenesis and spermatogenesis in mice at adulthood. *J Appl Toxicol* 2010b, **30** : 369-377



# 18

## Grossesse et développement de l'enfant

Les périodes du développement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont particulièrement sensibles aux toxiques chimiques (alcool, tabac, polluants...). Les expositions au cours de ces périodes de grande vulnérabilité peuvent être responsables de pathologies et de handicaps affectant le nouveau-né, l'enfant ou l'adulte durant sa vie entière. Les conséquences sur le fœtus associées à ces expositions prénatales sont l'interruption de la grossesse (avortements spontanés), les malformations congénitales, un retard de développement intra-utérin, une modification du poids de naissance ou de la durée de gestation. De plus en plus de travaux mettent en évidence que des perturbations du développement intra-utérin provoquées par des expositions à des substances toxiques peuvent se manifester à des stades ultérieurs de la vie par des altérations fonctionnelles affectant entre autres, le système reproducteur, le métabolisme, le système immunitaire, ou le développement psychomoteur et intellectuel, ainsi que le comportement de l'enfant (Grandjean et coll., 2008).

L'objet de ce chapitre est de faire un état des lieux sur l'impact de l'exposition prénatale aux pesticides sur l'issue de la grossesse et le développement de l'enfant.

### Fréquence des événements périnataux et principaux facteurs de risque

Les avortements spontanés (interruption spontanée de la grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée) concernent de 12 à 16 % des grossesses cliniquement reconnues (Everett, 1997 ; Savitz et coll., 2002). Les morts fœtales *in utero* ou à la naissance (mort fœtale au-delà de 22 semaines d'aménorrhée) ont une fréquence d'environ 7 pour 1 000 naissances en France (Rheop, 2010). Les principaux facteurs de risque de morts fœtales et de mortinatalité sont l'obésité maternelle, un âge maternel élevé, la consommation de tabac et la primiparité (Flenady et coll., 2011).

Des malformations congénitales majeures sont constatées à la naissance ou lors d'un diagnostic prénatal chez 2-3 % des nouveau-nés (données européennes

du réseau de surveillance des malformations congénitales ; Eurocat, 2011). Les facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, varient selon les malformations. Les principaux facteurs non génétiques sont certaines pathologies maternelles (infections, maladies métaboliques), certains traitements médicamenteux, un déficit en acide folique, un âge maternel jeune ou élevé, la consommation d'alcool ou de tabac pendant la grossesse et l'exposition aux radiations ionisantes (Eurocat, 2004).

Dans l'enquête nationale périnatale conduite en France en 2010, le taux de prématurité (naissances vivantes intervenant avant 37 semaines d'aménorrhée) était de 7,4 %, alors que la fréquence de naissances de petit poids (moins de 2 500 g) était de 7,1 %, ces taux étant plus élevés parmi les naissances multiples (Blondel et coll., 2011). Les facteurs de risque de prématurité sont un âge jeune ou élevé, une parité élevée (nombre d'enfants nés viables), vivre seule, un niveau d'études faible, l'absence d'activité professionnelle, des antécédents obstétricaux pathologiques, des antécédents d'avortements spontanés ou d'IVG (Berkowitz et Papiernik, 1993).

Les déterminants de petit poids de naissance outre l'âge gestationnel, sont le sexe, l'ethnie, le poids et la taille des parents, le poids de naissance de la mère, un faible gain de poids pendant la grossesse, la parité, les antécédents de naissances de petit poids, les pathologies maternelles et la consommation de tabac (Kramer, 1987).

Parmi les effets plus tardifs apparaissant au cours du développement de l'enfant, ceux qui ont été le plus souvent étudiés en lien avec l'exposition prénatale aux pesticides sont les altérations du développement psychomoteur, du comportement, et de la croissance staturo-pondérale de l'enfant.

Les fonctions psychomotrices, cognitives et intellectuelles sont évaluées au moyen de tests psychométriques standardisés administrés à l'enfant et le comportement à l'aide d'échelles de mesure standardisées remplies par les parents ou les enseignants. Parmi les nombreux facteurs influençant le développement psychomoteur et intellectuel de l'enfant, certains sont bien établis comme l'âge et le sexe de l'enfant, l'allaitement maternel, la parité, les revenus de la famille, le quotient intellectuel des parents et les stimulations familiales. D'autres sont également évoqués comme l'âge maternel, le niveau d'études, la dépression maternelle, la consommation ou l'exposition passive au tabac pendant la grossesse, la consommation régulière d'alcool pendant la grossesse, le statut marital, la présence du père à la maison, la densité d'occupation du logement, le travail de la mère et le lieu de garde de l'enfant (Bukatko et Daehler, 2012).

Après avoir fortement augmenté depuis les années 1980, la prévalence du surpoids et de l'obésité s'est stabilisé en France chez les enfants de 5-6 ans et a même diminué entre 1999-2000 et 2005-2006. Elle est passée de 14,4 %

(dont 3,4 % d'obésité) à 12,1 % (dont 3,1 % d'obésité) (Drees, 2010) selon les seuils internationaux de l'IOTF (*International Obesity Task Force*) fondés sur les percentiles de l'IMC pour l'âge et le sexe rejoignant les seuils utilisés chez l'adulte (25 et 30 kg/m<sup>2</sup>). Dans les études épidémiologiques, la croissance de l'enfant (poids, taille, périmètre crânien) ainsi que l'indice de masse corporelle [IMC=poids (kg)/taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] sont souvent modélisés et comparés à des courbes standard. Les principaux déterminants de la croissance de l'enfant et de l'obésité sont l'âge et le sexe, l'ethnie, l'âge maternel, le poids, la taille et l'IMC des parents, le diabète maternel, les déficits nutritionnels maternels en début de grossesse, le gain de poids pendant la grossesse, l'allaitement maternel, le rang de naissance, la consommation de tabac pendant la grossesse, les revenus de la famille (Gladden et coll., 2004 ; Huang et coll., 2007).

L'impact d'une exposition aux pesticides sur les issues de la grossesse et le développement pré- et postnatal de l'enfant est analysé ci-dessous. Les résultats de l'évaluation des associations entre l'exposition aux pesticides des femmes enceintes et des enfants sont rapportés séparément pour les pesticides utilisés récemment et faiblement persistants dans l'environnement et pour les pesticides persistants, en particulier organochlorés pour lesquels la voie d'exposition est maintenant principalement alimentaire. N'ont été incluses dans les évaluations que les études permettant d'appréhender les classes chimiques de pesticides utilisés, qu'il s'agisse d'exposition documentée à des pesticides dans un métier précis tel que la floriculture (exposition professionnelle), d'exposition due à une résidence au voisinage de zones d'activité agricole (exposition résidentielle) ou d'exposition lors d'usages de pesticides au domicile (exposition domestique). Enfin les études utilisant des marqueurs biologiques de l'exposition aux pesticides ont été analysées séparément.

## Exposition aux pesticides non persistants

### Morts fœtales

#### *Exposition professionnelle*

En 1998, Arbuckle et Sever ont publié une évaluation de la relation entre exposition aux pesticides et risque de morts fœtales à partir d'une cinquantaine d'études épidémiologiques publiées entre 1970 et 1997 (Arbuckle et Sever, 1998). Ils ont estimé alors que le risque de mort fœtale était généralement augmenté parmi les grossesses de femmes occupant une profession agricole. La plupart des études (n=21) qui portaient sur les expositions professionnelles maternelles aux pesticides rapportaient des associations positives avec le risque de mort fœtale, et deux d'entre elles montraient une relation dose-réponse (White et coll., 1988 ; Pan et coll., 1993). Cependant, la causalité de la relation ne paraissait pas établie pour les auteurs en raison de la

présence de nombreuses expositions professionnelles autres que les pesticides en milieu agricole et de l'utilisation de ces produits sous forme de mélanges souvent inconnus. Dans ces études, plusieurs agents ou classes chimiques ont été plus particulièrement évalués comme les phénoxyherbicides, le paraquat, les insecticides organophosphorés, les carbamates, l'ivermectine, le DBCP, le thiadiazole, le thirame et le méthyl isocyanate.

Malgré le grand nombre d'études consacrées aux phénoxyherbicides (potentiellement contaminés par la 2,3,7,8-TCDD, une dioxine), essentiellement l'agent orange utilisé au cours de la guerre du Vietnam, le rôle de l'exposition paternelle n'est pas confirmé. Pour la plupart des autres agents, les études étaient en nombre insuffisant ou jugées de qualité médiocre.

Une augmentation du risque de mort fœtale en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides en période périconceptionnelle ou pendant la grossesse a depuis été rapportée dans les études de cohortes en milieu agricole conduites au Canada auprès de 2 110 femmes (3 936 grossesses dont 395 morts fœtales) (Arbuckle et coll., 1999 et 2001) ou dans l'étude cas-témoins comparant 630 cas de morts fœtales à 642 témoins nés vivants en Californie (Pastore et coll., 1997) (tableau 18.I). Dans les études canadiennes, l'exposition aux pesticides a été reconstruite par trimestre de grossesse et par famille chimique de pesticides. Le risque de mort fœtale est particulièrement augmenté pour les morts fœtales précoces (<12 semaines) lorsque l'exposition a eu lieu en période périconceptionnelle et pour plusieurs catégories d'herbicides (tableau 18.I). Un excès de risque de morts fœtales a également été rapporté parmi les grossesses de femmes agricultrices aux Philippines (676 grossesses) (Crisostomo et coll., 2002), vétérinaires en Australie (940 grossesses) (Shirangi et coll., 2008) ou travaillant dans les serres en Italie (973 grossesses) (Settimi et coll., 2008). Il faut noter que les études conduites dans les familles d'agriculteurs ne permettent pas en général de distinguer le rôle respectif des expositions paternelle ou maternelle.

### ***Exposition résidentielle***

Le rôle de l'exposition résidentielle à proximité des zones agricoles a été étudié en Californie (Bell et coll., 2001a) grâce aux informations très détaillées disponibles sur les utilisations de pesticides sur une base géographique (*California Pesticide Use Report* : CPUR). Cette base a permis de reconstituer les applications de 5 classes de pesticides (carbamates, hydrocarbures halogénés, pesticides œstrogéniques, phosphates et pyrèthri-noïdes) dans un rayon de 1 mile (1,6 km) autour du lieu de résidence de la famille. Grâce à une analyse cas-témoins nichée dans la cohorte de naissances, 319 cas de morts fœtales ont été comparés à 642 témoins nés vivants sans malformations. Une augmentation du risque de mort fœtale est observée en lien avec l'exposition à certains groupes de pesticides (carbamates, hydrocarbures halogénés, pesticides œstrogéniques) en particulier au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

En résumé, la grande majorité des études chez les professionnels exposés aux pesticides ont mis en évidence un accroissement du risque de mort foetale au cours de la grossesse sans que, le plus souvent, les agents causaux (chimiques ou autres) aient pu être identifiés. Une seule étude a été conduite en lien avec une exposition résidentielle.

## Malformations congénitales

### *Exposition professionnelle*

Une méta-analyse de l'association entre l'exposition parentale aux pesticides et le risque de fentes orales chez l'enfant rapporte une augmentation du risque suite à une exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse (OR=1,37 ; IC 95 % [1,04-1,81] sur 7 études) (Romitti et coll., 2007). L'augmentation du risque est plus modérée et non significative lors d'une exposition professionnelle paternelle et absente en cas d'exposition résidentielle pendant la grossesse sur 5 études.

Rocheleau et coll. (2009) ont rapporté un risque augmenté d'hypospadias suite à une exposition professionnelle aux pesticides de la mère (RR=1,36 ; IC 95 % [1,04-1,77]) ou du père (RR=1,19 ; IC 95 % [1,00-1,41]) dans une méta-analyse de 9 études publiées. Depuis, une étude cas-témoins (647 cas) sur le risque d'hypospadias a été publiée (tableau 18.II) et ne confirme pas l'excès de risque estimé précédemment (Rocheleau et coll., 2011). Au Danemark, une étude transversale avec des effectifs de grossesses faibles (110 grossesses), (Andersen et coll., 2008) montre une augmentation du risque de cryptorchidie diagnostiquée jusqu'à l'âge de 3 mois chez les enfants de femmes serristes (6,2 % *versus* 1,9 % dans un groupe de référence ; n=982). Une tendance à l'augmentation (non statistiquement significative) de la fréquence des cryptorchidies est également observée parmi les enfants d'une cohorte de femmes employées en horticulture au Danemark (Gabel et coll., 2011), mais aucune relation dose-réponse n'est observée avec l'intensité de l'exposition aux pesticides telle qu'estimée par des experts. Dans le sud de la France, une augmentation de risque de malformation génitale mâle a été observée dans les familles d'agriculteurs (OR=4,41 ; IC 95 % [1,21-16,0]) engagés principalement en viticulture, riziculture et arboriculture (Gaspari et coll., 2011).

Dans la *Danish National Birth Cohort*, il n'a pas été mis en évidence un accroissement du risque de malformations chez les enfants des femmes exerçant le métier de jardinier (n=226) ou d'agriculteur (n=214), mais la puissance de cette analyse est limitée par le faible nombre de malformations observées dans les deux groupes de femmes étudiées (14 et 15 respectivement) (Zhu et coll., 2006).

Dans une cohorte de 419 femmes vétérinaires en Australie (780 grossesses), la prévalence de malformations à la naissance rapportée par les mères est très élevée (7,2 %), plus élevée que dans la population générale (où elle apparaît

également élevée: 5,9%) et associée à la fois à l'exposition régulière aux rayons X (OR=5,73 ; IC 95 % [1,27-25,80]) et à l'utilisation hebdomadaire de pesticides (OR=2,39 ; IC 95 % [0,99-5,77]) (Shirangi et coll., 2009).

Une étude cas-témoins sur le risque d'anencéphalie au Mexique montre une association significative avec l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides lors de travaux agricoles (OR=4,57 ; IC 95 % [1,05-19,96]) (Lacasana et coll., 2006).

### ***Exposition résidentielle***

Une revue récente de 25 études (Shirangi et coll., 2011) évaluant l'impact d'une résidence à proximité de zones agricoles sur les issues de grossesses, conclut à une possible augmentation du risque de malformations congénitales tout en mentionnant les limites méthodologiques dans la mesure des expositions ou la prise en compte des facteurs de confusion qui empêchent une conclusion plus ferme.

Cependant, en parallèle à cette synthèse, une analyse détaillée par classe de pesticides a permis d'identifier 5 études, toutes conduites en Amérique du Nord, ayant porté spécifiquement sur l'impact des applications de phénoxyherbicides. Des excès (significatifs) de malformations circulatoires ou respiratoires, urogénitales et des membres ont été rapportés dans deux études transversales (Garry et coll., 1996 ; Schreinemachers, 2003). Aucune augmentation statistiquement significative du risque d'anomalies du tube neural (Rull et coll., 2006), de toutes malformations (Weselak et coll., 2008) ou de gastroschisis (Waller et coll., 2010) n'a été rapportée en lien avec l'exposition prénatale au 2,4-D ou aux phénoxyherbicides en général.

Une autre classe de pesticides, celle des triazines (herbicides) a été plus particulièrement étudiée. Compte tenu du potentiel important de contamination des ressources en eau par les triazines, plusieurs études ont utilisé les concentrations de triazines dans les eaux de distribution comme marqueurs de l'exposition possible dans les populations desservies (Mattix et coll., 2007 ; Winchester et coll., 2009 ; Waller et coll., 2010). Deux études écologiques suggèrent un excès de risque de toutes malformations (Winchester et coll., 2009), ou de malformations de la paroi abdominale (Mattix et coll., 2007). Au Canada, Weselak et coll. (2008) rapportent un excès de risque de toutes malformations spécifiquement associées à l'exposition prénatale à la cyanazine. Les études de Waller et coll. (2010) et d'Ochoa-Acuna et coll. (2009a) montrent des associations avec respectivement les malformations de la paroi abdominale ou des membres, alors qu'aucune association n'a été retrouvée avec le risque de malformations du tube neural (Rull et coll., 2006).

L'étude de Bell et coll. (2001b) a porté sur les morts fœtales dues à des malformations et a mis en évidence un risque augmenté en association avec

l'exposition résidentielle des mères aux organophosphorés et aux pyréthri-noïdes, alors qu'aucun excès de risque n'est observé en lien avec les carbamates tout comme dans l'étude de Weselak et coll. (2008). L'exposition prénatale aux organophosphorés est également associée à un excès de risque, non significatif, de malformations du tube neural dans une étude en Californie (Rull et coll., 2006), mais aucune association avec le risque de toutes malformations n'est rapportée dans l'étude canadienne de Weselak et coll. (2008). En Arkansas, Meyer et coll. (2006) observent une légère augmentation du risque d'hypospadias en lien avec une exposition prénatale au diclofop-méthyl (retiré du marché européen depuis le 31-12-2010) parmi 15 pesticides testés.

### ***Exposition domestique***

L'impact possible des utilisations de pesticides au domicile sur le risque de malformations congénitales a toujours été étudié dans le cadre d'études cas-témoins avec une évaluation de l'exposition à l'aide d'un questionnaire détaillé adressé à la mère. Aucune mesure objective de l'exposition aux pesticides n'est présentée. Malgré ces réserves, les quatre études conduites montrent une association entre l'utilisation maternelle de pesticides au domicile (y compris dans le jardin) et la survenue de malformations, en particulier du tube neural (Shaw et coll., 1999 ; Brender et coll., 2010), cardiaques (Shaw et coll., 1999 ; Loffredo et coll., 2001) et l'apparition d'hypospadias (Dugas et coll., 2010).

En résumé, les mécanismes impliqués dans l'étiologie des malformations congénitales diffèrent le plus souvent selon le produit incriminé et la malformation cible. L'existence d'une relation spécifique entre l'exposition à un produit potentiellement embryotoxique et un type de malformations particulier (par exemple : thalidomide et phocomélie) est souvent utilisée pour renforcer la plausibilité, et donc la causalité, de l'association observée. Cette spécificité est difficile à mettre en évidence dans le cas des pesticides souvent présents sous forme de mélanges. Les études portant sur le risque de « toutes malformations » avec des expositions mal caractérisées sont donc peu informatives. Les deux méta-analyses récentes montrent un excès de risque de fentes orales et d'hypospadias chez les enfants de mères exposées professionnellement aux pesticides. Une augmentation du risque de cryptorchidie a également été suggérée dans deux études récentes au Danemark chez les enfants de femmes travaillant dans des serres ou en horticulture et une augmentation du risque de malformations génitales mâles dans les familles d'agriculteurs du sud de la France. Deux classes chimiques de pesticides ont pu être isolées car elles ont fait l'objet d'un bon nombre d'études récentes sur le rôle des expositions résidentielles, les phénoxyherbicides et les triazines, avec respectivement 5 et 6 études. Les études disponibles ne sont pas en faveur de l'existence d'un lien entre exposition prénatale aux phénoxyherbicides et risque de malformations congénitales. Les études sur les triazines sont compatibles avec une légère

augmentation du risque en particulier pour les malformations de la paroi abdominale. Plusieurs études en lien avec l'exposition domestique aux pesticides pendant la grossesse rapportent des excès de malformations cardiaques ou d'anomalies du tube neural et une étude, un excès de risque d'hypospadias. Toutefois, les utilisations à domicile sont souvent mal caractérisées et il est difficile d'évaluer la plausibilité biologique de ces associations.

## **Croissance fœtale et durée de gestation**

### ***Exposition professionnelle***

Dans la synthèse des études épidémiologiques parues jusqu'en 2004, Hanke et Jurewicz (2004) concluent à l'absence d'association entre exposition professionnelle maternelle aux pesticides et poids de naissance. Depuis 2004, cinq études menées chez les enfants de femmes engagées dans des activités agricoles (serres, jardins, champs...) ont été publiées (tableau 18.III). Dans trois d'entre elles, une diminution du poids de naissance a été observée (Moreno-Banda et coll., 2009 ; Sathyanarayana et coll., 2010 ; Wohlfahrt-Veje et coll., 2011). Cette diminution est rapportée après prise en compte d'un marqueur de susceptibilité génétique maternelle (polymorphisme de la paraoxonase PON1, enzyme impliquée dans la détoxification des métabolites des organophosphorés) dans l'une d'entre elles (Moreno-Banda et coll., 2009) et seulement en lien avec l'utilisation de carbaryl dans l'*Agricultural Health Study* (Sathyanarayana et coll., 2010). Les deux autres études, l'une menée en Pologne (Jurewicz et coll., 2005) et la *Danish National Birth Cohort* au Danemark (Zhu et coll., 2006), ne sont pas en faveur d'un excès de risque de petit poids de naissance lié à l'utilisation professionnelle de pesticides par les mères.

En résumé, les études récentes ne permettent pas de conclure sur l'existence d'un impact des expositions professionnelles maternelles aux pesticides sur la croissance fœtale.

### ***Exposition résidentielle ou domestique***

#### **Triazines et autres herbicides**

Faisant suite à la première étude (écologique) évaluant le rôle de la contamination des eaux potables par les herbicides (atrazine en particulier) dans le risque de retard de croissance intra-utérin (Munger et coll., 1997), deux études ont confirmé une augmentation du risque en lien avec une exposition résidentielle maternelle à l'atrazine (Ochoa-Acuna et coll., 2009b ; Chevrier et coll., 2011), utilisant une mesure de biomarqueurs urinaires d'exposition à l'atrazine dans l'une d'elles (Chevrier et coll., 2011). L'étude de Villanueva et coll. (2005) suggère une augmentation du risque de retard de croissance

intra-utérin pour les grossesses dont le 3<sup>e</sup> trimestre s'est déroulé pendant la période de contamination maximale de l'eau potable par les pesticides (avril-septembre), mais ne montre pas de lien avec la concentration d'atrazine dans l'eau. Parmi huit pesticides testés (chlorpyrifos, carbofuran, chlorothalonil, dacthal, dichloran, trifluralin, métolachlore, et DEET), Barr et coll. (2010) ont mis en évidence une association entre une concentration élevée (>75<sup>e</sup> percentile) de métolachlore (herbicide de la famille des chloroacétamides) dans le sang du cordon et une diminution du poids de naissance.

### Organophosphorés

Deux études anciennes conduites en Californie (Thomas et coll., 1992 ; Willis et coll., 1993) dans des communautés exposées à des épandages de malathion (insecticide organophosphoré) ou vivant à proximité de zones agricoles ne mettent pas en évidence d'altération de la croissance intra-utérine.

Dans une série de trois études conduites dans une population de femmes des minorités ethniques de New York (Perera et coll., 2003 ; Whyatt et coll., 2004 et 2005), la présence de chlorpyrifos (insecticide organophosphoré), avec ou sans présence de diazinon, dans le sang du cordon ombilical a été associée à une diminution du poids de naissance et de la taille. Ces associations ne sont cependant retrouvées que chez les enfants nés avant 2001, date du retrait de ces composés dans les usages domestiques aux États-Unis.

Les deux publications issues de la cohorte Chamacos (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*) dans une région agricole de Californie du Nord (Eskenazi et coll., 2004 ; Harley et coll., 2011) montrent que l'association entre l'exposition aux pesticides organophosphorés et une atteinte de la croissance fœtale est surtout apparente chez les enfants porteurs d'un génotype à risque (PON1-108TT).

Une étude cas-témoins sur le retard de croissance intra-utérin dans la région de Chihuahua au Mexique rapporte un risque augmenté en lien avec une exposition prénatale aux pesticides organophosphorés (Levario-Carillo et coll., 2004).

Une cohorte prospective mise en place à l'hôpital Mount Sinai à New York a permis d'étudier les paramètres de croissance intra-utérine et la durée de gestation en fonction d'expositions prénatales aux insecticides organophosphorés (Berkowitz et coll., 2004 ; Wolff et coll., 2007). Ces études montrent le rôle de la susceptibilité génétique puisque les associations trouvées avec une diminution du poids ou de la taille à la naissance le sont uniquement chez les enfants de mères démontrant une faible activité de la paraoxonase (PON1).

### Carbamates, pyrèthrinoïdes, chlorophénols

Dans l'étude de Berkowitz et coll. (2004), aucune association n'a été retrouvée en lien avec l'exposition prénatale aux pyrèthrinoïdes ou aux chlorophénols.

Une étude a rapporté un lien entre exposition prénatale au propoxur (de la famille des carbamates) et une diminution de la taille à la naissance (Whyatt et coll., 2005) qui demande à être confirmé.

En résumé, une série d'études de cohortes dans lesquelles les expositions prénatales ont été mesurées à l'aide de biomarqueurs suggère un effet de l'exposition aux organophosphorés sur la croissance fœtale lorsque la mère présente une susceptibilité génétique particulière (faible activité de la paraoxonase 1). L'impact sur le poids de naissance de l'exposition prénatale aux herbicides (atrazine en particulier) aux niveaux observés récemment doit également être considéré comme possible.

### **Neurodéveloppement de l'enfant**

Au cours du développement prénatal, le cerveau est particulièrement vulnérable aux effets neurotoxiques. Lorsque le processus complexe de développement est perturbé, il y a peu de possibilités de réparation et les conséquences fonctionnelles peuvent donc être permanentes (Rice et coll., 2000). Malgré cela, la recherche épidémiologique sur les conséquences des expositions prénatales aux pesticides sur le neuro-développement de l'enfant est relativement récente.

#### ***Exposition professionnelle***

Deux études, conduites en Équateur sur des groupes de quelques dizaines d'enfants de familles engagées dans la floriculture, comparés à des familles n'y travaillant pas, ont mis en évidence des atteintes de la motricité fine et de l'acuité visuelle détectables à 3-23 mois (Handal et coll., 2008) ou plus tardivement, à 6-8 ans (Harari et coll., 2010). Les principales classes de pesticides utilisés dans cette activité sont les organophosphorés, les carbamates et dithiocarbamates (tableau 18.IV).

#### ***Exposition résidentielle (sans biomarqueur d'exposition)***

Trois études ont examiné l'impact possible sur le neuro-développement d'enfants vivant en zone agricole comparés à des enfants vivant dans des zones non agricoles. Aucune mesure objective de l'exposition n'est proposée, mais il s'agit de populations à risque d'exposition élevée, au Mexique (Guillette et coll., 1998) ou en Équateur (Handal et coll., 2007), ou des populations migrantes des États-Unis (Rohlman et coll., 2005). De petits groupes d'enfants, âgés de 2 à 7 ans selon les études, ont été soumis à des tests de développement dont les résultats ont montré des atteintes de la motricité fine, de la mémoire visuelle et des performances visuo-motrices. Les pesticides utilisés dans ces régions étaient principalement les organophosphorés ainsi que les carbamates, les pyréthriinoïdes et les organochlorés.

L'étude de Roberts et coll. (2007) en Californie a comparé 465 enfants atteints de troubles autistiques à 6 975 enfants témoins nés vivants à terme appariés sur la date de conception (15 témoins par cas). La distance du lieu de résidence de la famille aux zones d'épandage de pesticides a été estimée par géocodage pour chaque semaine de grossesse. Les cas ont été plus souvent exposés *in utero* aux utilisations de pesticides organochlorés, pendant la période d'embryogénèse du système nerveux central. Aucune association n'a été observée avec les autres pesticides présents (organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates).

### ***Exposition résidentielle ou à domicile (avec biomarqueur d'exposition)***

Dans une étude transversale, Ruckart et coll. (2004) ont examiné 132 enfants de 6 ans ou moins qui avaient été exposés lors d'utilisations illégales de méthyl parathion dans leurs maisons du Mississippi et de l'Ohio et 147 enfants non exposés habitant les mêmes communes. L'exposition a été confirmée par des prélèvements à l'intérieur des maisons et par le dosage de para-nitrophénol (métabolite urinaire du méthyl parathion) dans les urines des enfants. Les enfants exposés ont de moins bonnes performances sur les tâches impliquant la mémoire à court terme et l'attention et les parents d'enfants exposés rapportent plus de problèmes de motricité et de comportement chez leurs enfants. Toutefois, la période à laquelle l'exposition a eu lieu (prénatale, enfance) n'est pas connue et peut différer entre les deux États et les associations positives observées ne le sont parfois que dans un seul des deux États concernés.

Une autre étude transversale, conduite à partir de l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) aux États-Unis (Bouchard et coll., 2010) a porté sur un échantillon de 1 139 enfants de 8 à 15 ans représentatif de la population générale américaine. Les dialkylphosphates (DAP : métabolites des pesticides organophosphorés) ont été dosés dans les urines des enfants. La présence d'un trouble déficitaire de l'attention et d'hyperactivité (TDAH) chez les enfants a été évaluée à partir d'un entretien clinique réalisé au téléphone avec les parents. On observe que le nombre de signes évocateurs du TDAH augmente avec la concentration urinaire de DAP chez l'enfant, association expliquée presque exclusivement par les métabolites diméthylés, en particulier le diméthylthiophosphate.

Plus récemment, trois groupes de chercheurs américains ont mis en place des cohortes mères-enfants destinées à évaluer les effets à long terme sur le neurodéveloppement de l'enfant après exposition *in utero* à divers polluants dont les pesticides. Il s'agissait d'inclure dans la cohorte des femmes enceintes tôt pendant la grossesse, de mesurer de façon prospective l'exposition aux pesticides à différents stades de la grossesse à l'aide de biomarqueurs urinaires ou sanguins, et de suivre le développement psychomoteur ou cognitif ainsi que le comportement de l'enfant à différents âges.

La cohorte multiethnique de l'hôpital Mount Sinai à New York (*Children's Environmental Health Study*) a inclus 404 femmes primipares venues en consultation prénatale et ayant accouché d'une naissance unique entre 1998 et 2001. L'exposition aux pesticides est essentiellement d'origine domestique et a été mesurée par le dosage de DAP et du métabolite du malathion (*malathion dicarboxylic acid*) dans les urines maternelles. L'examen neurologique du nouveau-né, évalué par le test de Brazelton, a montré une association entre la concentration de DAP ou la présence de métabolite de malathion dans les urines maternelles et la présence de réflexes anormaux chez le nouveau-né (Engel et coll., 2007). Les enfants ont ensuite été évalués au moyen de tests psychométriques à l'âge de 12 mois, 24 mois et 6-9 ans. L'activité de la paraoxonase 1 (PON1) a également été mesurée dans le sang maternel collecté pendant la grossesse et dans le sang de cordon. Les polymorphismes de PON1 ont également été recherchés. Les résultats montrent à 12 mois un déficit de développement cognitif associé au niveau de dialkylphosphates dans les urines maternelles chez les hispaniques et les populations noires avec une association plus forte chez les mères porteuses du génotype PON1 Q192R (QR/RR). Plus tard, un déficit du score de raisonnement perceptif est observé chez les enfants de mères PON1 Q192R (QQ) en lien avec une augmentation du niveau de DAP urinaires (Engel et coll., 2011).

Une autre cohorte a été mise en place à New York par l'Université Columbia. Des femmes non fumeuses se reconnaissant comme afro-américaines ou dominicaines ont été incluses avant la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse et ont accouché entre 1998 et 2002 (725 ont donné leur consentement de participation). L'exposition prénatale ciblée était le chlorpyrifos qui a été recherché dans le sang de cordon. Le développement moteur et cognitif de l'enfant a d'abord été évalué à 12, 24 et 36 mois (n=254). Des déficits apparaissent à l'âge de 36 mois et montrent à des niveaux d'exposition prénatale élevés (>6,17 pg/g lipides de chlorpyrifos dans le sang de cordon) des retards de développement psychomoteur et de développement cognitif (mesurés par le *Bayley Scales of Infant Development II-BSID-II*). L'évaluation comportementale réalisée à 3 ans à l'aide de la *Child Behavior Checklist (CBCL)* révèle que les enfants exposés *in utero* sont plus nombreux à manifester des problèmes d'attention, d'hyperactivité et des comportements de type autistique (Rauh et coll., 2006). À l'âge de 7 ans, 265 enfants ont à nouveau été examinés à l'aide des *Weschler Scales of Intelligence for Children (WISC IV)*. Pour chaque accroissement de 4,61 pg/g de l'exposition prénatale (concentration de chlorpyrifos dans le cordon), une diminution de 1,4 % du QI global a été observée ainsi qu'une diminution de 2,8 % de la mémoire de travail (Rauh et coll., 2011).

La cohorte Chamacos (*Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*), mise en place par l'Université de Californie à Berkeley, avait pour objectif l'étude des conséquences des expositions aux pesticides et autres polluants de l'environnement sur la santé des femmes enceintes et

de leurs enfants : ont été incluses 531 femmes enceintes de la communauté agricole de Salinas (principalement hispanique) à moins de 20 semaines de grossesse entre 1999 et 2000. Les DAP ainsi que les métabolites spécifiques du malathion et du chlorpyrifos ont été recherchés dans les urines de la mère (14 et 26 semaines de grossesse) et de l'enfant à différents âges au cours du suivi. L'examen neurologique avant l'âge de 2 mois de 381 enfants nés à terme évalués par le test de Brazelton, montre une augmentation dose-dépendante de la fréquence de réflexes anormaux avec le niveau prénatal de DAP dans les urines, mais pas d'association significative avec l'exposition postnatale (Young et coll., 2005). La contribution génétique des polymorphismes de PON1-192 et PON1-108 et de leur activité enzymatique (paraoxonase, arylestérase) au développement de l'enfant, seule ou en interaction avec les niveaux de DAP, a été explorée ensuite. Ce travail met en évidence que les enfants porteurs de l'allèle PON-108T (associé à une diminution de l'activité) ont des scores de développement psychomoteur et cognitif plus faibles et ils ont tendance à présenter un score de troubles envahissants du développement (TED), évocateur de troubles autistiques, plus élevé. Ce score de TED est en revanche moins élevé chez les enfants dont les mères ont des activités élevées de paraoxonase et d'arylestérase. Enfin, l'association entre le niveau de DAP prénatal et le score de développement cognitif est plus forte chez les enfants porteurs de l'allèle PON1-108T mais les interactions entre DAP et polymorphismes de PON1 ne sont pas significatives (Eskenazi et coll., 2010). Les enfants ont ensuite été suivis à 6 (n=396), 12 (n=395) et 24 (n=372) mois à l'aide du BSID-II et d'une échelle de comportement (CBCL). À l'âge de 24 mois, on observe une relation dose-dépendante entre un score de déficit de développement cognitif et une augmentation du DAP prénatal (principalement les composés diméthylés), alors que le DAP de l'enfant (postnatal) est associé à un meilleur développement cognitif. Aucune association n'est observée avec le développement psychomoteur (PDI) ou les problèmes de comportement (CBCL). Le score de TED est augmenté avec le DAP pré- et post-natal. Aucune association n'a été observée avec les métabolites du malathion et du chlorpyrifos (Eskenazi et coll., 2007). Ensuite 331 enfants ont été suivis à 3,5 ans et 323 à l'âge de 5 ans et évalués à l'aide de la CBCL, de tests neurocomportementaux à 3,5 ans (test attention visuelle NEPSY-II) et à 5 ans (*Conners's Kiddie Continuous Performance Test* ou K-CPT) et par un psychomotricien pour un diagnostic d'hyperactivité, à 5 ans. À 3,5 ans, aucune association entre l'exposition prénatale et les problèmes d'attention ou d'hyperactivité n'est mise en évidence, alors que des associations apparaissent à l'âge de 5 ans, et sont plus marquées chez les garçons. La seule association observée avec les niveaux d'exposition postnatale concerne un déficit d'attention à 5 ans (Marks et coll., 2010).

Une étude conduite aux Philippines (Ostrea et coll., 2012) met en évidence une association entre l'exposition prénatale au propoxur mesuré dans le méconium et de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans.

En résumé, au cours des dernières années, les indices de la neurotoxicité potentielle de l'exposition *in utero* aux pesticides, en particulier organophosphorés, se sont accumulés. Les études chez les nouveau-nés ont mis en évidence un lien avec la présence de réflexes anormaux. Des déficits de développement cognitif sont observés chez les enfants plus âgés (2-3 ans), associés à des altérations de la motricité fine et de l'acuité visuelle, à une réduction de la mémoire à court terme, ainsi qu'à des difficultés attentionnelles et des troubles du comportement principalement au plan de l'hyperactivité, et à la présence de comportements évocateurs de troubles autistiques. Des associations avec l'exposition prénatale au chlorpyrifos en particulier ont été observées à l'âge de 7 ans dans certaines études et montrent une diminution du QI global et de la mémoire de travail. L'existence d'une susceptibilité génétique (PON1) de la mère ou de l'enfant semble moduler la force de ces associations. Peu d'études ont évalué le rôle spécifique de l'exposition postnatale et à l'heure actuelle les résultats sont contradictoires. Il est à noter que la plupart des études ont été conduites aux États-Unis dans des minorités ethniques ou des populations à faibles revenus soumises à d'autres expositions environnementales et d'autres vulnérabilités qui peuvent interférer avec les associations observées.

## Exposition aux pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés sont présentés dans cette partie en raison de leur particularité : ce sont des pesticides persistants, qui pour la majorité d'entre eux ne sont plus utilisés en France ou en Europe et pour lesquels la voie d'exposition est maintenant principalement alimentaire. Du fait de leur caractère persistant dans l'organisme, il est plus facile que pour d'autres substances (non persistantes) d'évaluer l'exposition des populations à partir de mesures biologiques.

### Morts fœtales

Environ 11 études ont été publiées avant 1998 sur l'association entre risque de morts fœtales et exposition maternelle aux pesticides persistants dont le chlordane, le DDT, le dicofol, l'endosulfan, l'hexachlorobenzène (HCB), l' $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane (HCH), l'heptachlorépoxyde (HCE), le mirex, sans qu'une conclusion ferme puisse être établie (Arbuckle et Sever, 1998). Dans une cohorte d'ouvrières (n=388) du textile en Chine, l'étude de Venners et coll. (2005) met en évidence une association dose-dépendante entre la concentration sérique maternelle de p,p'-DDE et le risque d'avortements spontanés précoces identifiés prospectivement par la mesure urinaire d'hCG (tableau 18.V). Deux études transversales menées, l'une aux États-Unis (n=1 717) (Longnecker et coll., 2005) et l'autre en Australie (n=815) (Khanjani et Sim, 2006), ont des résultats divergents : la première montre une augmentation du

risque de morts fœtales en lien avec un indice d'exposition prénatale au DDE mais sans relation dose-réponse, l'autre ne met pas en évidence d'association. Mais les conclusions de ces deux études sont limitées par le fait que l'évaluation de l'exposition maternelle (sang ou lait) a été faite après les événements étudiés (morts fœtales parmi les grossesses antérieures).

### Malformations congénitales

En 2007, Weselak et coll. concluaient à l'absence de preuve convaincante de l'existence d'un lien entre exposition prénatale aux pesticides organochlorés et risque de malformations congénitales. Depuis, huit études (Bhatia et coll., 2005 ; Damgaard et coll., 2006 ; Fernandez et coll., 2007 ; Longnecker et coll., 2007 ; Pierik et coll., 2007 ; Brucker-Davis et coll., 2008 ; Carmichael et coll., 2010 ; Giordano et coll., 2010) ont porté sur les malformations génitales mâles (cryptorchidie, hypospadias) ou sur la mesure de la distance anogénitale. L'exposition étudiée le plus fréquemment est l'exposition au DDT et ses métabolites avec des niveaux très différents selon les études allant de 43 µg/l dans le sang chez des mères exposées dans les années 1960 aux États-Unis (Bhatia et coll., 2005), 19,5 µg/l au Mexique dans les années 2000 (Longnecker et coll., 2007) ou 0,2 µg/l en France pendant la même période (Brucker-Davis et coll., 2008). Globalement ces trois études ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque d'anomalies génitales mâles en lien avec le DDT ou le DDE sérique ou le lait maternel. Deux études ayant mesuré la présence du DDT et de ses métabolites dans d'autres milieux biologiques, le placenta (Fernandez et coll., 2007) ou le colostrum (Brucker-Davis et coll., 2008), rapportent un doublement du risque de cryptorchidie ou d'hypospadias non statistiquement significatif. Quelques associations positives ont été observées avec le chlordane (Damgaard et coll., 2006), l'endosulfan, le lindane et le mirex (Fernandez et coll., 2007) et l'HCB (Giordano et coll., 2010). Dans une étude récente en Chine (Ren et coll., 2011), les concentrations placentaires de plusieurs pesticides (DDT, DDE,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -HCH et  $\gamma$ -endosulfan) de 80 enfants atteints d'anomalies du tube neural ont été comparées à celles de 50 nouveau-nés sans malformations. Les concentrations de o,p'-DDT,  $\alpha$ -HCH,  $\gamma$ -HCH et  $\alpha$ -endosulfan sont considérablement plus élevées (de 3 à 11 fois) chez les cas que chez les témoins. Ces résultats demandent à être confirmés.

### Croissance fœtale, durée de gestation

Les preuves de l'existence d'un impact des expositions prénatales aux pesticides organochlorés sur la croissance fœtale ont été jugées insuffisantes en 2007 (Weselak et coll., 2007). Cependant, l'étude de Longnecker et coll. (2001) portant sur plusieurs milliers de grossesses ayant eu lieu dans les années 1960 aux États-Unis, avait mis en évidence des relations dose-réponse

entre la concentration sérique maternelle de p,p'-DDE pendant la grossesse et le risque de retard de croissance intra-utérin ( $p=0,04$ ) et de prématurité ( $p<0,001$ ). Trois études ont été publiées depuis sur l'exposition au DDT, DDE et HCB (Khanjani et Sim, 2006 ; Sagiv et coll., 2007 ; Wolff et coll., 2007). Seule l'étude de Wolff et coll. (2007) confirme l'association rapportée par Longnecker et coll. (2001) d'un lien entre DDE et poids de naissance, mais ne met pas en évidence d'association avec la durée de gestation. Une méta-analyse de 12 cohortes européennes mères-enfants a conclu à l'absence d'association entre l'exposition prénatale au p,p'-DDE et le poids de naissance, alors qu'une association négative était mise en évidence avec l'exposition à un congénère, le PCB-153, marqueur du mélange de nombreux polychlorobiphényles (PCB) présents en Europe (Govarts et coll., 2012).

### Neurodéveloppement

Alors qu'une autre famille d'organochlorés, les polychlorobiphényles (PCB), est reconnue pour ses effets sur le neuro-développement de l'enfant lors d'une exposition prénatale, les évidences d'un impact des pesticides organochlorés (DDT, HCB) sur le neuro-développement reste limitées d'après Korrick et Sagiv (2008). Depuis, une étude de cohorte conduite au Mexique (Torres-Sanchez et coll., 2007 et 2009) avec des niveaux relativement élevés de DDT/DDE pendant la grossesse montre des effets sur le développement psychomoteur de l'enfant à 12 mois qui disparaissent au-delà jusqu'à 30 mois de suivi. Aucun impact n'est observé sur le développement cognitif. Aux États-Unis, Sagiv et coll. (2008) ont évalué à la naissance et à 2 semaines de vie, 542 enfants nés à proximité d'un site pollué à l'aide du test de Brazelton. Des associations ont été observées entre la concentration de DDE dans le sang de cordon et l'irritabilité, un déficit de l'attention, et une altération de la régulation émotionnelle. Aucune association n'a été observée avec l'attention, l'habituation, la régulation émotionnelle et la fonction motrice.

Dans l'étude de Roberts et coll. (2007) portant sur 465 enfants atteints de troubles autistiques, une association statistiquement significative a été trouvée avec l'utilisation de pesticides organochlorés dans les zones agricoles à proximité de la résidence familiale pendant la grossesse.

En Guadeloupe, l'impact des expositions pré- et postnatale au chlordécone a été étudié à partir de la cohorte Timoun qui inclut 1 068 femmes enceintes recrutées en fin de grossesse entre 2005 et 2007. Les performances cognitives et motrices d'un sous-groupe de 153 nourrissons ont été évaluées à l'âge de 7 mois au moyen des tests de Fagan et de Brunet-Lézine. Une diminution des scores de préférence pour la nouveauté et de motricité fine a été observée en association avec l'exposition prénatale. Une association à la limite de la significativité statistique est également observée entre l'exposition postnatale via la consommation alimentaire et les scores de développement cognitif (Dallaire et coll., 2012).

## Croissance de l'enfant, obésité

L'évaluation de l'impact de l'exposition prénatale aux composés organochlorés sur la croissance de l'enfant est relativement récente (La Merrill et Birnbaum, 2011). Des profils de croissance particuliers, évalués par les mesures répétées de taille, poids, périmètre crânien, plis cutanés, indice de masse corporelle, vitesse de croissance, peuvent être prédictifs de pathologies à l'adolescence ou l'âge adulte comme l'obésité (Monteiro et coll., 2005), le diabète de type II ou les maladies cardiovasculaires (Trasande et coll., 2009).

Gladden et coll. (2000) en Caroline du Nord ont mis en évidence chez les garçons une association positive entre le niveau de DDE prénatal et le poids et la taille à l'adolescence : les garçons du groupe d'exposition le plus élevé (>4 ppm) étaient plus grands (6,3 cm) et plus lourds (6,9 kg) que les garçons les moins exposés (0-1 ppm). Dans une autre étude menée à Philadelphie par ces mêmes auteurs, aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition prénatale au DDT et ses métabolites, et la taille, le poids, l'indice de masse corporelle et les plis cutanés mesurés jusqu'à l'âge de 20 ans (Gladden et coll., 2004). En Allemagne, Karmaus et coll. (2002) ont montré une diminution de la taille à l'âge de 8 ans chez les filles les plus exposées (dosage sanguin du DDE à l'âge de 8 ans >0,44 µg/l) comparées aux filles moins exposées. Ribas-Fito et coll. (2006) ont étudié la relation entre l'exposition prénatale au DDE (sang maternel pendant la grossesse) et la taille des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans et montré une réduction de la taille dans la classe d'exposition la plus élevée (>60 µg/l) comparée à la classe la plus basse (<15 µg/l), surtout chez les enfants de femmes afro-américaines. Dans l'étude de Jusko et coll. (2006), une augmentation de la durée de gestation et du périmètre crânien à 5 ans a été mise en évidence dans le quartile d'exposition prénatale au DDE le plus élevé (>8,56 µg/g lipides) *versus* le moins élevé (<3,90 µg/g lipides). Aucun effet n'a été observé sur le poids ou sur la taille. Il faut remarquer que cette population, comme celle de l'étude de Ribas-Fito et coll. (2006), était assez fortement exposée, aux niveaux qui existaient aux États-Unis dans les années 1960.

Verhulst et coll. (2009) ont étudié l'interaction entre l'exposition prénatale au tabac et au DDE sur la croissance de l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans. Ils ont montré une légère augmentation de l'indice de masse corporelle à 3 ans en lien avec le DDE, chez les mères non fumeuses seulement. Au Mexique (région du Chiapas où l'utilisation de DDT est encore contemporaine), Cupul-Uicab et coll. (2010) n'ont trouvé aucune association entre l'exposition prénatale au DDE et les paramètres de croissance mesurés jusqu'à 18 mois chez près de 800 garçons.

Plusieurs études ont été conduites en Espagne sur ce sujet. Dans une cohorte mères-enfants mise en place à Minorque en 1997 et suivie jusqu'à 6,5 ans (Smink et coll., 2008), une association spécifique a été mise en évidence entre l'exposition prénatale à l'HCB (sang de cordon) et le risque de surpoids et d'obésité à 6,5 ans. Aucune association n'a été trouvée avec le DDT/DDE. Mendez et coll. (2011) ont mis en évidence une interaction entre le statut

pondéral de la mère et l'exposition prénatale au DDT/DDE sur la vitesse de croissance de l'enfant au cours des six premiers mois de vie (croissance rapide chez les enfants de mères plus exposées, mères de poids normal uniquement) et l'indice de masse corporelle à 14 mois. Aucune association n'a été trouvée avec l'exposition prénatale à l'HCB ou au  $\beta$ -HCH.

L'étude de Valvi et coll. (2012) s'est intéressée spécifiquement au rôle conjoint de l'alimentation de l'enfant (graisses) sur l'effet potentiel de l'exposition prénatale au DDT/DDE dans le risque de surpoids à l'âge de 6,5 ans. Les résultats sont difficiles à interpréter : une augmentation du risque de surpoids à l'âge de 6,5 ans est observée dans le 2<sup>e</sup> tertile d'exposition au DDE uniquement, surtout chez les filles, alors que le risque de surpoids augmenté en lien avec l'exposition prénatale au DDT n'est observé que chez les garçons ou chez les enfants ayant une alimentation riche en graisses.

En résumé, de nombreuses études ont porté sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux pesticides organochlorés comme le DDT ou son métabolite le DDE, le lindane, l'hexachlorobenzène (HCB), l' $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -hexacyclohexane... La demi-vie biologique très longue de ces pesticides a permis dans la plupart des études d'utiliser la concentration de ces molécules ou de leurs métabolites dans le sang maternel ou le sang de cordon comme marqueur de l'exposition prénatale. Malgré plusieurs études récentes sur le sujet, il n'a pas été mis en évidence de façon convaincante de lien entre l'exposition *in utero* à ces pesticides et une augmentation du risque de malformations génitales chez le garçon. De même à l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve d'un impact sur la croissance fœtale et l'on observe des résultats discordants dans les études sur le neurodéveloppement de l'enfant. En revanche, il existe de fortes présomptions selon lesquelles l'exposition *in utero* au DDE ou au HCB (les deux pesticides persistants étudiés principalement), ait un impact sur la croissance et le développement de l'obésité chez l'enfant. Toutefois la forme exacte de ces relations, qui semble varier selon les composés et les cofacteurs présents, reste à préciser.

**En conclusion**, la recherche épidémiologique sur l'impact des expositions prénatales aux pesticides sur l'issue de la grossesse et le développement de l'enfant a généré une abondante littérature. Il existe des preuves que les expositions prénatales à certaines catégories de pesticides (insecticides organochlorés ou organophosphorés en particulier) ou dans certaines circonstances (exposition professionnelle maternelle) pourraient avoir un impact sur la survie du fœtus, la survenue de malformations congénitales, sa croissance intra-utérine, sur le développement cognitif ou moteur de l'enfant et son comportement, ou sur son risque d'obésité.

La très longue demi-vie biologique des pesticides organochlorés a permis, dans les études, d'utiliser la concentration de ces molécules ou de leurs métabolites

dans le sang maternel ou le sang de cordon comme marqueur de l'exposition prénatale. Récemment, une étude française a montré que l'exposition prénatale au chlordécone était associée à un plus faible score sur des tests neurologiques à l'âge de 7 mois, visant à évaluer la vitesse d'acquisition visuelle et la motricité fine. Enfin, il existe de fortes présomptions selon lesquelles l'exposition *in utero* au p,p'-DDE ou à HCB (les 2 composés étudiés principalement), ait un impact sur la croissance et le développement de l'obésité chez l'enfant. Plusieurs études de cohortes prospectives mères-enfants rapportent une diminution de la croissance foetale, associée à une exposition prénatale aux insecticides organophosphorés en interaction avec PON1. Les effets les plus étudiés et pour lesquels les résultats sont les plus concordants sont les atteintes du neurodéveloppement de l'enfant en lien avec l'exposition domestique à des pesticides organophosphorés de la mère pendant la grossesse. Une exposition résidentielle maternelle à l'atrazine (mesure de biomarqueurs urinaires) a été associée à une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin dans une étude française. L'exposition prénatale au propoxur (mesuré dans le méconium) semble associée à de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans dans une étude de cohorte aux Philippines.

D'autres conséquences potentielles n'ont pas été évoquées ici car elles ont fait l'objet d'un plus petit nombre d'études au moment de cette évaluation (asthme et allergies, maturation sexuelle-fertilité, diabète, perturbation de la fonction thyroïdienne...), mais il est possible que dans un futur proche ces cibles potentielles puissent être ajoutées à la liste des conséquences possibles de l'exposition prénatale aux pesticides.

## BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN HR, SCHMIDT IM, GRANDJEAN P, JENSEN TK, BUDTZ-JORGENSEN E, et coll. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 566-572

ARBUCKLE TE, SEVER LE. Pesticide exposures and fetal death : a review of the epidemiologic literature. *Crit Rev Toxicol* 1998, **28** : 229-270

ARBUCKLE TE, SAVITZ DA, MERY LS, CURTIS KM. Exposure to phenoxy herbicides and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1999, **10** : 752-760

ARBUCKLE TE, LIN Z, MERY LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 851-857

BARR DB, ANANTH CV, YAN X, LASHLEY S, SMULIAN JC, et coll. Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci Total Environ* 2010, **408** : 790-795

- BELL EM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *Am J Epidemiol* 2001a, **154** : 702-710
- BELL EM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001b, **12** : 148-156
- BERKOWITZ GS, PAPIERNIK E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 414-443
- BERKOWITZ GS, WETMUR JG, BIRMAN-DEYCH E, OBEL J, LAPINSKI RH, et coll. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 388-391
- BHATIA R, SHIAU R, PETREAS M, WEINTRAUB JM, FARHANG L, et coll. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 220-224
- BLONDEL B, KERMARREC M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête Nationale Périnatale 2010. Inserm U953, Mai 2011
- BOUCHARD MF, BELLINGER DC, WRIGHT RO, WEISSKOPF MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010, **125** : e1270-e1277
- BRENDER JD, FELKNER M, SUAREZ L, CANFIELD MA, HENRY JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 16-22
- BRUCKER-DAVIS F, WAGNER-MAHLER K, DELATTRE I, DUCOT B, FERRARI P, et coll. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008, **23** : 1708-1718
- BUKATKO D, DAEHLER MW. Child Development: A Thematic Approach (Sixth Edition). Boston : Houghton Mifflin. 2012
- CARMICHAEL SL, HERRING AH, SJODIN A, JONES R, NEEDHAM L, et coll. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere* 2010, **80** : 641-646
- CHEVRIER C, LIMON G, MONFORT C, ROUGET F, GARLANTEZEC R, et coll. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1034-1041
- CRISOSTOMO L, MOLINA VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002, **8** : 232-242
- CUPUL-UICAB LA, HERNANDEZ-AVILA M, TERRAZAS-MEDINA EA, PENNELL ML, LONGNECKER MP. Prenatal exposure to the major DDT metabolite 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and growth in boys from Mexico. *Environ Res* 2010, **110** : 595-603
- DALLAIRE R, DALLAIRE R, MUCKLE G, ROUGET F, KADHEL P, et coll. Cognitive, visual and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Env Res* 2012, **118** : 79-85

DAMGAARD IN, SKAKKEBAEK NE, TOPPARI J, VIRTANEN HE, SHEN H, et coll. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1133-1138

DREES. La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006. Études et résultats N° 737, septembre 2010

DUGAS J, NIEUWENHUIJSEN MJ, MARTINEZ D, ISZATT N, NELSON P, et coll. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 196-200

ENGEL SM, BERKOWITZ GS, BARR DB, TEITELBAUM SL, SISKIND J, et coll. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1397-1404

ENGEL SM, WETMUR J, CHEN J, ZHU C, BARR DB, et coll. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1182-1188

ESKENAZI B, HARLEY K, BRADMAN A, WELTZIEN E, JEWELL NP, et coll. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1116-1124

ESKENAZI B, MARKS AR, BRADMAN A, HARLEY K, BARR DB, et coll. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 792-798

ESKENAZI B, HUEN K, MARKS AR, HARLEY KG, BRADMAN A, et coll. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1775-1781

EUROCAT (EUROPEAN REGISTRY FOR SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES). Prevalence data. <http://www.eurocat-network.eu> accès décembre 2011.

EUROCAT (EUROPEAN REGISTRY FOR SURVEILLANCE OF CONGENITAL ANOMALIES). Special Report : A review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies Part I, II, III. Avril 2004

EVERETT C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy : prospective study from general practice. *BMJ* 1997, **315** : 32-34

FERNANDEZ MF, OLMOS B, GRANADA A, LOPEZ-ESPINOSA MJ, MOLINA-MOLINA JM, et coll. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007, **115** (suppl 1) : 8-14

FLENADY V, KOOPMANS L, MIDDLETON P, FRØEN JF, SMITH GC, et coll. Major risk factors for stillbirth in high-income countries : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011, **377** : 1331-1340

GABEL P, JENSEN MS, ANDERSEN HR, BÆLUM J, THULSTRUP AM, et coll. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark : a cohort study. *Environ Health* 2011, **10** : 100

GARRY VF, SCHREINEMACHERS D, HARKINS ME, GRIFFITH J. Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 394-399

GASPARI L, PARIS F, JANDEL C, KALFA N, ORSINI M, et coll. Prenatal environmental risk factors for genital anomalies in a population of 1442 male French newborns: a nested case-control study. *Human Reprod* 2011, **26** : 3155-3162

GIORDANO F, ABBALLE A, DE FE, DI DA, FERRO F, et coll. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010, **88** : 241-250

GLADEN BC, KLEBANOFF MA, HEDIGER ML, KATZ SH, BARR DB, et coll. Prenatal DDT exposure in relation to anthropometric and pubertal measures in adolescent males. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1761-1767

GLADEN BC, RAGAN NB, ROGAN WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 2000, **136** : 490-496

GOVARTS E, NIEUWENHUIJSEN M, SCHOETERS G, BALLESTER F, BLOEMEN K, et coll. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European birth cohorts. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 162-170

GRANDJEAN P, BELLINGER D, BERGMAN A, CORDIER S, DAVEY-SMITH G, et coll. The faroes statement : human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008, **102** : 73-75

GUILLETTE EA, MEZA MM, AQUILAR MG, SOTO AD, GARCIA IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 347-353

HANDAL AJ, LOZOFF B, BREILH J, HARLOW SD. Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides. *Epidemiology* 2007, **18** : 312-320

HANDAL AJ, HARLOW SD, BREILH J, LOZOFF B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology* 2008, **19** : 851-859

HANKE W, JUREWICZ J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure : an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2004, **17** : 223-243

HARARI R, JULVEZ J, MURATA K, BARR D, BELLINGER DC, et coll. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 890-896

HARLEY KG, HUEN K, AGUILAR SR, HOLLAND NT, BRADMAN A, et coll. Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in mexican-american women. *PLoS One* 2011, **6** : e23923

HUANG JS, LEE TA, LU MC. Prenatal programming of childhood overweight and obesity. *Matern Child Health J* 2007, **11** : 461-473

JUREWICZ J, HANKE W, MAKOWIEC-DABROWSKA T, SOBALA W. Exposure to pesticides and heavy work in greenhouses during pregnancy : does it effect birth weight? *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 418-426

JUSKO TA, KOEPEL TD, BAKER RJ, GREENFIELD TA, WILLMAN EJ, et coll. Maternal DDT exposures in relation to fetal and 5-year growth. *Epidemiology* 2006, **17** : 692-700

KARMAUS W, ASAKEVICH S, INDURKHYA A, WITTEN J, KRUSE H. Childhood growth and exposure to dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls. *J Pediatr* 2002, **140** : 33-39

KHANJANI N, SIM MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. *Environ Res* 2006, **101** : 373-379

KORRICK SA, SAGIV SK. Polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008, **20** : 198-204

KRAMER MS. Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987, **65** : 663-737

LA MERRILL M, BIRNBAUM LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med* 2011, **78** : 22-48

LACASANA M, VAZQUEZ-GRAMEIX H, BORJA-ABURTO VH, BLANCO-MUNOZ J, ROMIEU I, et coll. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 649-656

LEVARIO-CARILLO M, AMATO D, OSTROSKY-WEGMAN P, GONZÁLEZ-HORTA C, CORONA Y, et coll. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004, **55** : 1421-1427

LOFFREDO CA, SILBERGELD EK, FERENCZ C, ZHANG J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 529-536

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, ZHOU H, BROCK JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001, **358** : 110-114

LONGNECKER MP, KLEBANOFF MA, DUNSON DB, GUO X, CHEN Z, et coll. Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res* 2005, **97** : 127-133

LONGNECKER MP, GLADEN BC, CUPUL-UICAB LA, ROMANO-RIQUER SP, WEBER JP, et coll. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1015-1022

MARKS AR, HARLEY K, BRADMAN A, KOGUT K, BARR DB, et coll. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children : the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1768-1774

MATTIX KD, WINCHESTER PD, SCHERER LR. Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. *J Pediatr Surg* 2007, **42** : 947-949

MENDEZ MA, GARCIA-ESTEBAN R, GUXENS M, VRIJHEID M, KOGEVINAS M, et coll. Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 272-278

MEYER KJ, REIF JS, VEERAMACHANENI DN, LUBEN TJ, MOSLEY BS, et coll. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1589-1595

MONTEIRO PO, VICTORA CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev* 2005, **6** : 143-154

MORENO-BANDA G, BLANCO-MUNOZ J, LACASANA M, ROTHENBERG SJ, AGUILAR-GARDUNO C, et coll. Maternal exposure to floricultural work during pregnancy, PON1 Q192R polymorphisms and the risk of low birth weight. *Sci Total Environ* 2009, **407** : 5478-5485

MUNGER R, ISACSON P, HU S, BURNS T, HANSON J, et coll. Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 308-314

OCHOA-ACUNA H, CARBAJO C. Risk of limb birth defects and mother's home proximity to cornfields. *Sci Total Environ* 2009b, **407** : 4447-4451

OCHOA-ACUNA H, FRANKENBERGER J, HAHN L, CARBAJO C. Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational-age and preterm delivery. *Environ Health Perspect* 2009a, **117** : 1619-1624

OSTREA JR EM, REYES A, VILLANUEVA-UY E, PACIFICO R, BENITEZ B, et coll. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology* 2012, doi:10.1016/j.neuro.2011.11.006

PAN X, WANG J, WU Z, LIU Y, LIU S. A prospective study on the relationship between environmental exposure to pesticides and adverse pregnancy outcomes. *China Environ Sci* 1993, **4** : 91-96

PASTORE LM, HERTZ-PICCIOTTO I, BEAUMONT JJ. Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 511-518

PERERA FP, RAUH V, TSAI WY, KINNEY P, CAMANN D, et coll. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 201-205

PIERIK FH, KLEBANOFF MA, BROCK JW, LONGNECKER MP. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res* 2007, **105** : 364-369

RAUH V, ARUNAJADAI S, HORTON M, PERERA F, HOEPNER L, et coll. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1196-1201

RAUH VA, GARFINKEL R, PERERA FP, ANDREWS HF, HOEPNER L, et coll. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006, **118** : e1845-e1859

REN A, QIU X, JIN L, MA J, LI Z, et coll. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, **108** : 12770-12775

RHEOP (REGISTRE DES HANDICAPS DE L'ENFANT ET OBSERVATOIRE PÉRINATAL). Rapport activité 2010, Grenoble

RIBAS-FITO N, TORRENT M, CARRIZO D, MUNOZ-ORTIZ L, JULVEZ J, et coll. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 955-962

RICE D, BARONE S JR. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system : evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000, **108** (suppl 3) : 511-533

ROBERTS EM, ENGLISH PB, GREYER JK, WINDHAM GC, SOMBERG L, et coll. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1482-1489

ROCHELEAU CM, ROMITTI PA, DENNIS LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2009, **5** : 17-24

ROCHELEAU CM, ROMITTI PA, SANDERSON WT, SUN L, LAWSON CC, et coll. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011, **91** : 927-936

ROHLMAN DS, ARCURY TA, QUANDT SA, LASAREV M, ROTHLEIN J, et coll. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 589-598

ROMITTI PA, HERRING AM, DENNIS LK, WONG-GIBBONS DL. Meta-analysis : pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2007, **44** : 358-365

RUCKART PZ, KAKOLEWSKI K, BOVE FJ, KAYE WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 46-51

RULL RP, RITZ B, SHAW GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006, **163** : 743-753

SAGIV SK, TOLBERT PE, ALTSCHUL LM, KORRICK SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology* 2007, **18** : 120-129

SAGIV SK, NUGENT JK, BRAZELTON TB, CHOI AL, TOLBERT PE, et coll. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 666-673

SAVITZ DA, HERTZ-PICCIOTTO I, POOLE C, OLSHAN AF. Epidemiologic measures of the course and outcome of pregnancy. *Epidemiol Rev* 2002, **24** : 91-101

SATHYANARAYANA S, BASSO O, KARR CJ, LOZANO P, ALAVANJA M, et coll. Maternal pesticide use and birth weight in the agricultural health study. *J Agromedicine* 2010, **15** : 127-136

- SCHREINEMACHERS DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1259-1264
- SETTIMI L, SPINELLI A, LAURIA L, MICELI G, PUPP N, et coll. Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *Am J Ind Med* 2008, **51** : 290-295
- SHAW GM, WASSERMAN CR, O'MALLEY CD, NELSON V, JACKSON RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999, **10** : 60-66
- SHIRANGI A, FRITSCHI L, HOLMAN CD. Maternal occupational exposures and risk of spontaneous abortion in veterinary practice. *Occup Environ Med* 2008, **65** : 719-725
- SHIRANGI A, FRITSCHI L, HOLMAN CD, BOWER C. Birth defects in offspring of female veterinarians. *J Occup Environ Med* 2009, **51** : 525-533
- SHIRANGI A, NIEUWENHUIJSEN M, VIENNEAU D, HOLMAN CD. Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes : a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011, **25** : 172-191
- SMINK A, RIBAS-FITO N, GARCIA R, TORRENT M, MENDEZ MA, et coll. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr* 2008, **97** : 1465-1469
- THOMAS DC, PETITTI DB, GOLDBERGER M, SWAN SH, RAPPAPORT EB, et coll. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay Area, 1981-1982. *Epidemiology* 1992, **3** : 32-39
- TORRES-SANCHEZ L, ROTHENBERG SJ, SCHNAAS L, CEBRIAN ME, OSORIO E, et coll. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment : a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 435-439
- TORRES-SANCHEZ L, SCHNAAS L, CEBRIAN ME, HERNANDEZ MC, VALENCIA EO, et coll. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment : a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology* 2009, **30** : 1162-1165
- TRASANDE L, CRONK C, DURKIN M, WEISS M, SCHOELLER DA, et coll. Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 159-166
- VALVI D, MENDEZ MA, MARTINEZ D, GRIMALT JO, TORRENT M, et coll. Prenatal concentrations of PCBs, DDE, DDT and overweight in children : A prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 451-457
- VENNERS SA, KORRICK S, XU X, CHEN C, GUANG W, et coll. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 709-716
- VERHULST SL, NELEN V, HOND ED, KOPPEN G, BEUNCKENS C, et coll. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 122-126
- VILLANUEVA CM, DURAND G, COUTTE MB, CHEVRIER C, CORDIER S. Atrazine in municipal drinking water and risk of low birth weight, preterm delivery, and small-for-gestational-age status. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 400-405

WALLER SA, PAUL K, PETERSON SE, HITTI JE. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2010, **202** : 241-246

WESELAK M, ARBUCKLE TE, FOSTER W. Pesticide exposures and developmental outcomes: the epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007, **10** : 41-80

WESELAK M, ARBUCKLE TE, WIGLE DT, WALKER MC, KREWSKI D. Pre- and post-conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an Ontario farm population. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 472-480

WHITE FMM, COHEN GG, SHERMAN G, MCCURDY R. Chemicals, birth defects and stillbirths in New Brunswick : associations with agricultural activity. *Can Med Assoc J* 1988, **138** : 117-124

WHYATT RM, RAUH V, BARR DB, CAMANN DE, ANDREWS HF, et coll. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1125-1132

WHYATT RM, CAMANN D, PERERA FP, RAUH VA, TANG D, et coll. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, **206** : 246-254

WILLIS WO, DE PA, MOLGAARD CA, WALKER C, MACKENDRICK T. Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area. *J Occup Med* 1993, **35** : 943-949

WINCHESTER PD, HUSKINS J, YING J. Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States. *Acta Paediatr* 2009, **98** : 664-669

WOHLFAHRT-VEJE C, MAIN KM, SCHMIDT IM, BOAS M, JENSEN TK, et coll. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides : a prospective study. *Environ Health* 2011, **10** : 79

WOLFF MS, ENGEL S, BERKOWITZ G, TEITELBAUM S, SISKIND J, et coll. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr Res* 2007, **61** : 243-250

YOUNG JG, ESKENAZI B, GLADSTONE EA, BRADMAN A, PEDERSEN L, et coll. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 199-209

ZHU JL, HJOLLUND NH, ANDERSEN AM, OLSEN J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers : a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 347-352

Tableau 18.1 : Pesticides non persistants et morts fœtales

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Pastore et coll., 1997	Témoins : échantillon aléatoire de 642 naissances vivantes normales stratifié selon la région de résidence et l'âge de la mère	630 cas morts fœtales (>20 semaines de grossesse) ou mort 24 h après la naissance Plus 2 classes : morts fœtales dues à malformations congénitales (N=76) ; morts fœtales dues à complications (placenta, cordon, membranes) (N=215) Source : certificats de naissance et de décès	Auto-questionnaire : Exposition pesticides oui/ non et nombre de mois d'exposition par trimestre de grossesse	Exposition professionnelle aux pesticides (3,6 %) Utilisation domestique (28,3 %) Résidence au voisinage de zones agricoles (21,8 %) Utilisation dans jardin (16,0 %) Utilisation sur animaux domestiques (12,9 %)	Âge, ethnicité, région de résidence, tabac, alcool, antécédents de morts fœtales	<b>Toutes causes de morts fœtales</b> Exposition professionnelle 1 <sup>er</sup> trimestre : durée exposition 1 mois <b>OR=1,4 [1,1-1,7]</b> durée exposition 3 mois <b>OR=2,7 [1,5-4,8]</b> Exposition professionnelle 2 <sup>nd</sup> trimestre : durée exposition 1 mois <b>OR=1,3 [1,0-1,7]</b> durée exposition 3 mois <b>OR=2,2 [1,0-4,9]</b> <b>Morts fœtales dues à malformations congénitales</b> Exposition 1 mois au cours des deux premiers mois de grossesse : Professionnelle <b>OR= 2,4 [1,0-5,9]</b> Domestique <b>OR=1,7 [1,0-2,9]</b> <b>Morts fœtales dues à complications</b> Exposition professionnelle 1 <sup>er</sup> trimestre : durée exposition 1 mois <b>OR=1,7 [1,3-2,3]</b> durée exposition 3 mois <b>OR=4,8 [2,0-11,4]</b> Exposition professionnelle 2 <sup>nd</sup> trimestre : durée exposition 1 mois <b>OR=1,6 [1,1-2,3]</b> durée exposition 3 mois <b>OR=4,2 [1,4-12,0]</b>

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Arbuckle et coll., 1999 et 2001 Canada Ontario Farm Family Health Study Cohorte rétrospective recensement agricole de 1986	2 110 couples, 3 936 grossesses	395 avortements spontanés (<12 et 12-19 semaines de grossesse) Source : questionnaire postal	Questionnaires (postaux) d'utilisation rétrospectif rapporté à la période de conception Interview et reconstitution de l'exposition pré- et postconceptionnelle	Exposition professionnelle <b>1<sup>re</sup> étude</b> : phénoxy herbicides <b>2<sup>e</sup> étude</b> : pesticides classés en 4 classes d'usage (herbicides, insecticides, fongicides, divers), en 4 familles chimiques (phénoxy herbicides, triazines, organophosphorés, thiocarbamates) ou par substance (n=9)	Âge, éducation, consommation d'alcool	<b>1<sup>re</sup> étude</b> : <b>résultats significatifs uniquement pour exposition préconceptionnelle</b> Avortement spontané (<20 semaines) et phénoxy herbicides OR=1,1 [0,6-1,9] Si avortement <12 semaines <b>OR=2,5</b> <b>[1,0-6,4]</b> Si avortement <12 semaines et exposition au MCPA est >1 mois <b>OR=5,4 [1,7-17,3]</b> Si avortement <12 semaines et le père n'avait pas d'équipement protecteur <b>OR=5,0 [0,7-36,2]</b> <b>2<sup>e</sup> étude</b> : <b>Exposition préconceptionnelle</b> Avortement <12 semaines : phénoxy herbicides <b>OR=1,5 [1,1-2,1]</b> triazines <b>OR=1,4 [1,0-2,0]</b> herbicides <b>OR=1,4 [1,1-1,9]</b> Avortement 12-19 semaines : glyphosate <b>OR=1,7 [1,0-2,9]</b> thiocarbamates <b>OR=1,8 [1,1-3,0]</b> autres pesticides <b>OR=1,5 [1,0-2,4]</b> <b>Exposition postconceptionnelle</b> Avortement 12-19 semaines autres pesticides <b>OR=1,9 [1,2-3,0]</b>

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Bell et coll., 2001a Californie, États-Unis (suite de l'étude de Pastore et coll., 1997) Cas-témoins niché dans une cohorte de naissance : 10 comtés californiens en 1984	Échantillon aléatoire de 642 naissances vivantes normales de l'étude de la région de résidence et l'âge de la mère	319 morts fœtales (non liées à malformations congénitales) Source : certificats de naissance et de décès	<i>Pesticides Report</i> <i>Use data base</i> défini l'application de pesticides dans un carré d'environ 1,6 km de côté à proximité de la résidence ( <i>narrow</i> ) ou 4,8 km de côté ( <i>broad</i> )	Exposition résidentielle par mois de grossesse Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthrinoides, perturbateurs endocriniens et inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	Âge maternel, district de résidence	Exposition au 2 <sup>nd</sup> trimestre : carbamates <b>OR=1,3 [1,0-1,8]</b> hydrocarbures halogénés <b>OR=1,3 [1,0-1,8]</b> pesticides oestrogéniques <b>OR=1,4 [0,8-2,5]</b> carbamates inhibiteurs AChE <b>OR=1,3 [1,0-1,8]</b> Pas d'influence de la proximité
Crisostomo et Molina, 2002 Philippines Cohorte rétrospective, période 1998-1999	2 régions avec pratiques agricoles contrastées : 345 grossesses chez des familles d'agriculteurs conventionnels (AC), 331 grossesses chez des familles d'agriculteurs engagés dans un programme d'utilisation raisonnée de pesticides (AB)	AC : 14 avortements spontanés AB : 2 avortements spontanés Source : interviews familiales et centres de santé	Questionnaires sur les pratiques agricoles (non utilisés dans l'analyse des résultats)	Exposition professionnelle	État de santé, prise de médicaments et planning familial	Risque avortement dans le groupe AC <i>versus</i> AB : <b>RR=6,17 [1,37-27,86]</b>

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Shirangi et coll., 2008 Australie <i>Health Risks of Australian Veterinarians Project</i> Cohorte rétrospective, inclusion de 1960 à 2000	1 197 femmes répondantes (59 % des éligibles) 940 grossesses chez 442 femmes vétérinaires en activité	6 morts nés, 146 avortements spontanés (<20 semaines) et 24 interruptions (médicales) de grossesse Source : questionnaire postal	Questionnaire postal	Utilisation professionnelle de pesticides en périsconceptionnel ou au cours de la grossesse (pas ou rarement, >1 fois/semaine)	Âge maternel, rang de naissance, type de pratique, contention d'animaux ( <i>restraint of animals</i> ), heures de conduite automobile, année du diplôme, tabagisme, nombre d'années de travail	<b>Avortements spontanés</b> Utilisation de pesticides au moins une fois par semaine : <b>OR ajusté=1,88 [1,18-3,00]</b>
Settimi et coll., 2008 Italie Cohorte rétrospective période 1998-2000	34 entreprises de fleuriculture 717 femmes travaillant en serre, 973 grossesses entre 1990 et 1999	110 avortements spontanés (excluant interruptions de grossesse, grossesses ectopiques, morts-nés) Source : interview	Interview	Exposition professionnelle, 5 catégories : non exposé, exposé sans précision, exposé sans réentrée, exposé avec réentrée, application de pesticides	Âge maternel, rang de naissance, père agriculteur 6 mois avant la grossesse, tabagisme de la mère au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse	<b>Avortements spontanés</b> Exposition avec réentrée : toutes grossesses <b>OR=3,2 [1,3-7,7]</b> 1 <sup>re</sup> grossesse <b>OR=3,8 [1,0-13,9]</b> Application de pesticides : toutes grossesses <b>OR=2,6 [1,0-6,6]</b> 1 <sup>re</sup> grossesse <b>OR=3,7 [0,7-20,6]</b>

OR : *odds ratio*

Tableau 18.II : Pesticides non persistants et malformations congénitales

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>EXPOSITION PROFESSIONNELLE</b>						
Lacasana et coll., 2006 Mexique Cas-témoins 3 Etats du Mexique	151 témoins (naissances sans malformations), appariés sur la maternité, date de naissance et Etat de naissance	151 cas d'anencéphalie	Questionnaire	Exposition professionnelle, évaluée sur 3 mois avant la grossesse et premier mois travail agricole	Âge de la mère, SES, grossesses précédentes avec malformations, prise de folate	<b>Anencéphalie</b> <b>OR ajusté=4,57 [1,05-19,96]</b>
Zhu et coll., 2006 Danemark <i>Danish National Birth Cohort</i> , cohorte prospective, période 1997-2003	Grossesses chez des femmes jardiniers (n=226) Grossesses chez des femmes agricultrices (n=214) Grossesses autres professions (n=62 164) : groupe de référence	14 cas de malformations majeures chez les jardiniers, 15 cas chez les agricultrices, 3 108 cas pour autres professions	Questionnaire en début de grossesse	Exposition professionnelle	Âge de la mère, antécédents de malformation, gravidité, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, profession du père, sexe de l'enfant	<b>Toutes malformations</b> <b>OR=1,3 [0,7-2,1]</b> chez les jardiniers <b>OR=1,3 [0,8-2,2]</b> chez les agricultrices
Andersen et coll., 2008 Danemark Transversale	110 grossesses (113 naissances) chez des femmes travaillant en serre 982 témoins (enfants nés à Copenhague)	7 cas de cryptorchidies chez les « serristes », diagnostiquées lors d'un examen à l'âge de 3 mois 19 cas dans le groupe de référence	Questionnaire	Exposition professionnelle (application de pesticides, réentrée) 124 types d'ingrédients actifs sont utilisés	Distribution semblable des facteurs de risque dans les 2 populations : prématurité, petit poids de naissance, consommation maternelle de tabac et d'alcool	<b>Cryptorchidie</b> Prévalence plus élevée chez les enfants nés chez les femmes travaillant en serre de Funen <i>versus</i> enfants nés à Copenhague Prévalence à 3 mois = 6,2 % [3,0-12,4] <i>versus</i> 1,9 % [1,2-3,0]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Shirangi et coll., 2009 Australie <i>Health Risk of Australian Veterinarians,</i> cohorte rétrospective, période 1960 à 2000	412 femmes vétérinaires, et 780 grossesses	50 cas de malformations rapportés par la mère	Questionnaire	Exposition professionnelle	Âge maternel, rang de naissance, type de pratique, contention d'animaux ( <i>restraint of animals</i> ), heures de conduite de conduite automobile, année du diplôme, tabagisme, nombre de grossesses	<b>Toutes malformations</b> Prévalence de malformations : 7,2 % versus 5,9 % dans la population générale Exposition au moins une fois par semaine aux pesticides : OR ajusté=2,39 [0,99-5,77]
Rocheleau et coll., 2011 Etats-Unis <i>National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)</i> Cas-témoins 1997-2002	Témoins sans malformations	647 cas d'hypospadias	Questionnaire téléphonique sur professions pendant la grossesse Évaluation de l'exposition par expertise et matrice emploi-expositions	Exposition maternelle à insecticides, herbicides, fongicides avec probabilité d'exposition, intensité et fréquence Période : 1 mois avant et 1 <sup>er</sup> trimestre grossesse	Âge maternel, ethnicité, parité, âge gestationnel, centre, autres classes de pesticides	<b>Hypospadias</b> Tous pesticides OR ajusté=0,78 [0,61-1,01] Pas d'association avec classe de pesticides Pas de relation dose-réponse
Gabel et coll., 2011 Danemark Cohorte	Regroupement de 4 cohortes de femmes enceintes travaillant en horticulture (n=646 nouveau-nés garçons) Comparaison avec population des garçons nés entre 1986 et 2007 au Danemark	17 cas de cryptorchidie	Évaluation de l'exposition aux pesticides par des experts (aucune ou faible (référence), moyenne, forte)	Exposition professionnelle	Âge maternel, âge gestationnel, année de naissance	<b>Cryptorchidie</b> Exposition globale : OR ajusté=1,39 [0,84-2,31] Exposition moyenne : OR ajusté=1,50 [0,81-2,79] Exposition forte : OR ajusté=0,97 [0,24-3,88]

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Gaspari et coll., 2011 France Transversale	Série de 1 615 nouveau-nés garçons, poids de naissance >2 500 g dans une maternité de Montpellier	39 cas de cryptorchidie, hypospadias ou micropénis	Questionnaire parental sur exposition professionnelle aux pesticides	Exposition professionnelle (viticulture, riziculture, arboriculture, jardin)	Consommation maternelle de médicaments pendant la grossesse, antécédents familiaux de malformations génitales	<b>Hypospadias, cryptorchidie, micropénis</b> Exposition parentale : <b>OR=4,41</b> [1,21-16,00]
<b>EXPOSITION RÉSIDENTIELLE</b>						
<b>Phénoxy herbicides</b>						
Garry et coll., 1996 Minnesota, États-Unis Transversale période 1989-1992	176 265 naissances (vivantes sans malformations) dans le Minnesota Source : certificats de naissance	3 666 cas de malformations (identifiés par le registre des naissances du Minnesota) ; 6 types différents de malformations analysés	Base du <i>Minnesota Department of Agriculture</i> Détermination des zones agricoles et non agricoles Détermination de zone à fort et faible usage de pesticides à partir des données quantitatives de 12 herbicides	Exposition résidentielle Exposition forte aux chlorophénoxy herbicides et fongicides pour les cultures (blé, betteraves et pomme de terre) par rapport aux cultures de soja et maïs	Âge de la mère	<b>Toutes malformations</b> Population agricole versus population non agricole : soja/maïs <b>OR ajusté=1,16 [1,08-1,24]</b> blé, betteraves, pommes de terre <b>OR ajusté=1,48 [1,31-1,66]</b> Exposition aux plus fortes doses de phénoxy herbicides (culture blé, betterave, et pommes de terre) <b>Circulatoires et respiratoires</b> <b>OR ajusté=1,90 [1,37-2,63]</b> <b>Urogénitales</b> <b>OR ajusté=2,25 [1,67-3,03]</b> <b>Membres</b> <b>OR ajusté=1,75 [1,37-2,22]</b> <b>Autres</b> <b>OR ajusté=1,32 [1,10-1,59]</b>

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Schreinemachers, 2003 Minnesota, Montana, Dakota du Nord et du Sud, États-Unis Transversale période 1995-1997	42 825 naissances (vivante sans malformations) Source : certificats de naissance	809 cas de malformations <i>National Center for Health Statistic</i>	Base du US <i>Department of Agriculture 1992</i>	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition aux chlorophénoxy herbicides : faible et forte selon la proportion de culture de blé		<b>Malformations circulatoires et respiratoires</b> <b>OR=1,65 [1,07-2,55]</b> si malformations cardiaques exclues <b>OR=2,03 [1,14-3,59]</b> et si naissance en avril-mai (mois d'application des herbicides) versus les autres mois <b>OR=1,75 [1,09-2,80]</b> <b>Malformations du système musculosquelettique et tegumentaire</b> <b>OR=1,50 [1,06-2,012]</b> poly-/syn-/adactyle <b>OR=2,43 [1,26-4,71]</b> Autres malformations <b>OR=1,70 [1,10-2,62]</b>
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins, période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mille pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période periconceptionnelle	<b>Malformations du tube neural</b> Exposition aux pesticides (en général) appliqués dans une zone d'un mille (1609 mètres) autour de l'habitation <b>OR=1,5 [1,2-1,9]</b> Exposition au 2,4-D et dérivés appliqués dans une zone d'un mille (1609 mètres) autour de l'habitation OR=1,5 [0,8-2,7] NS incluant ajustement sur autres pesticides

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario farm family health study</i> Cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère 4 classes d'usage (herbicide, insecticide, fongicide, divers) 4 familles chimiques (phénoxy, triazines, organophosphorés, thiocarbamates) 9 pesticides (atrazine, captan, carbaryl, cyanazine, 2,4-D, 2,4-DB, Dicamba, glyphosate, MCPA)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association avec utilisation de phénoxy herbicides
Waller et coll., 2010 Washington, États-Unis Cas-témoins période 1987-2006	Témoins : 3 616 naissances vivantes sans malformation appariées par année de naissance	805 cas de gastrochisis ( <i>Washington state birth certificate</i> )	Questionnaire <i>US Geological survey database</i>	Exposition résidentielle, croisement des données géologiques (concentration de pesticides dans les eaux de surface) avec lieu de résidence de la mère (2,4-D)	Âge maternel, parité, tabagisme	<b>Gastrochisis</b> Pas d'association avec 2,4-D Mère résidant à moins de 10 km d'un site très contaminé par le 2,4-D (>70 µg/L dans l'eau) OR=1,05 [0,81-1,37]
<b>Triazines</b>						
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du <i>California Department of Pesticide Regulation</i>	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mile pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période périconceptionnelle	Pas d'association avec les triazines

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Matix et coll., 2007 Indiana, États-Unis Écologique	Naissances vivantes sans malformations dans 3 populations : Indiana, Midwest, États-Unis	Cas de malformations de la paroi abdominale (registre des naissances)	<i>US geological survey data</i> (taux de nitrate et d'atrazine dans les eaux de surface)	Exposition environnementale		Taux de malformations en Indiana : 3,53/105>taux national (2,75/10 <sup>5</sup> ) et au taux du Midwest Corrélation entre l'augmentation des malformations de la paroi abdominale et des niveaux d'atrazine en fonction des mois de l'année
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario Farm Family Health Study</i> , cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	<b>Toutes malformations</b> Exposition préconceptionnelle et risque chez les enfants mâles cyanazine <b>OR=4,99 [1,63-15,27]</b> Pas d'association avec les triazines en général
Winchester et coll., 2009 Écologique, période 1996-2002	Naissances vivantes sans malformation (population des États-Unis)	Cas de malformations ( <i>CDC natality data base</i> )	<i>US Geological survey's national water quality assessment data</i>	Exposition environnementale (estimation des taux d'atrazine, nitrate, et autres pesticides dans les eaux de surface)		Association significative entre les mois où il y a une élévation des produits agricoles dans les eaux de surfaces (avril-juillet), en particulier l'atrazine, et les cas de malformations
Ochoa-Acuna et coll., 2009a Indiana, États-Unis Transversale 2000-2004	48 216 naissances vivantes uniques <i>Indiana Birth Records Database</i> 2000-2004	Toutes malformations congénitales à la naissance dont 105 malformations des membres	Géocodage des adresses de résidence <i>Base du US National Agricultural Statistical Service</i> pour l'Indiana	Exposition résidentielle : dans un rayon de 500 m % surface consacrée au maïs ou au soja	Âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, suivi de la grossesse	<b>Membres</b> Exposition maïs <b>OR=1,76</b> [1,12-2,78] avec relation dose-réponse Exposition soja OR=1,14 [0,71-1,82] NS Pas d'association significative avec un autre groupe de malformations

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Waller et coll., 2010 Washington, États-Unis Cas-témoins, période 1987-2006	Témoins : 3 616 naissances vivantes sans malformation appariées par année de naissance	805 cas de gastroschisis ( <i>Washington State Birth Certificate</i> )	Questionnaire <i>US Geological Survey Database</i>	Exposition résidentielle, croisement des données géologiques (concentration de pesticides dans les eaux de surface) avec lieu de résidence de la mère	Âge maternel, parité, tabagisme	<b>Gastroschisis</b> Mère résidant à moins de 25 km d'un site très contaminé par l'atrazine (>3 µg/l dans l'eau) <b>OR=1,60 [1,10-2,34]</b>
<b>Carbamates</b>						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	611 témoins nés dans la même région que les cas (naissances vivantes sans malformation), appariés sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel	79 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition ( <i>broad</i> ou <i>narrow</i> ) Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthrinoides, perturbateurs endocriniens	Âge maternel, région	Exposition entre 3 <sup>e</sup> et 8 <sup>e</sup> semaine de grossesse ( <i>broad</i> ou <i>narrow</i> ) carbamates OR=1,4 [0,8-2,4] NS
Weselak et coll., 2008 Canada <i>Ontario farm family health study</i> , cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association entre utilisation de thiocarbamates et les périodes pré- et post-conceptionnelle
<b>Organophosphorés</b>						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	Témoins : 611 naissances vivantes sans malformation appariées sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel Source : certificats de naissance	79 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile (1 609 mètres) pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition ( <i>broad</i> et <i>narrow</i> ) Classification des pesticides en 5 classes (cf. description plus haut)	Âge maternel, région	Exposition aux phosphates/ thiophosphates/phosphonates entre 3e et 8e semaine de grossesse OR <i>broad</i> =1,4 [0,8-2,4] NS <b>OR <i>narrow</i>=3,0 [1,4-6,5]</b>

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rull et coll., 2006 Californie, États-Unis Cas-témoins période 1987-1991	Témoins : 940 naissances vivantes sans malformations Source : certificats de naissance	731 cas de malformation du tube neural	Questionnaire Géocodage des adresses de résidence Base du California Department of Pesticide Regulation	Exposition estimée par un maillage des surfaces d'un mile pour 59 pesticides	Population d'étude, niveau d'éducation de la mère, ethnicité, tabagisme et utilisation de vitamines pendant la période périsconceptionnelle	<b>Toutes malformations</b> Exposition aux organophosphorés appliqués dans une zone d'un mile autour de l'habitation OR=1,3 [0,9-1,8] NS <b>Anencéphalie</b> <b>OR=1,6 [1,0-2,5]</b> <b>Spina bifida</b> OR=1,1 [0,7-1,6] NS
Weselak et coll., 2008 Canada Ontario Farm Family Health Study, cohorte rétrospective	3 347 grossesses chez des couples vivant sur une ferme	108 cas de malformations	Questionnaire	Utilisation professionnelle par le père ou la mère (cf. description plus haut)	Âge maternel, fièvre pendant la grossesse, genre, parité	Pas d'association entre utilisation d'organophosphorés et la période pré- et post-conceptionnelle
<b>Pyréthrinoides</b>						
Bell et coll., 2001b Californie, États-Unis Cas-témoins 1984	Témoins : 611 naissances vivantes sans malformation apparues sur la région de résidence de la mère et l'âge maternel Source : certificats de naissance	73 cas de morts foetales dues à une malformation, (registre de naissance de Californie)	<i>Pesticides Use Report Database</i> (1983-1984) maillage de 1 mile pour l'application de pesticides	Exposition résidentielle Deux classes d'exposition ( <i>broad et narrow</i> ) Classification des pesticides en 5 classes : carbamates, hydrocarbures halogénés, phosphates, pyréthrinoides, perturbateurs endocriniens	Âge maternel, région	Exposition aux pyréthrinoides entre 3e et 8e semaine de grossesse <b>OR broad =1,9 [1,1-3,2]</b> <b>OR narrow =2,0 [0,8-4,9] NS</b>
<b>Divers</b>						
Meyer et coll., 2006 Arkansas, États-Unis Cas-témoins 1998-2002	727 témoins recrutés par sélection des deux enfants mâles nés sans malformation après chaque cas Source : certificats de naissance	354 cas d'hypospadias (Arkansas <i>Reproductive Health Monitoring System</i> )	Géocodage des adresses de résidence <i>Arkansas Agricultural Databases</i> Période : 6-16 semaines grossesse	Exposition résidentielle (500 m) 4 classes de pesticides et 15 pesticides individualisés	Âge maternel, race, niveau d'éducation du père, parité, nombre de cigarettes fumées par jour pendant la grossesse	Pas d'association avec les différentes classes de pesticides dichlofop méthyl <b>OR=1,08</b> <b>[1,01-1,15]</b> Pas d'association ou associations négligables (alachlore, perméthrine) avec les autres pesticides

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>EXPOSITION DOMESTIQUE</b>						
Shaw et coll., 1999 Californie Cas-témoins 1987-1989	Témoins : 734 naissances vivantes sans malformations, tirées au sort, même région, même période Source : certificats de naissance	662 fentes orales 265 anomalies du tube neural 207 malformations cardiaques 165 malformations membres (registre des naissances de la Californie)	Questionnaires (interviews téléphoniques des mères)	Exposition professionnelle et non professionnelle	Prise de vitamines, tabagisme, niveau d'éducation, ethnité	Pas d'association avec exposition professionnelle Exposition liée aux pesticides utilisés pour le jardinage (appliqués par la mère) : tube neural <b>OR=2,9 [1,3-6,7]</b> cœur <b>OR=3,1 [1,3-7,3]</b> pour les autres malformations, risques augmentés mais NS Résidence à proximité d'une zone agricole : tube neural <b>OR=1,5 [1,1-2,1]</b> , NS pour les autres malformations
Loffredo et coll., 2001 États-Unis Cas-témoins Baltimore <i>Washington Infant study</i> (BWIS) 1981-1989	Témoins : 771 naissances vivantes sans malformation cardiaque tirées au sort, stratifiées sur année et maternité de naissance Source : certificats de naissance	1 832 cas de malformations cardiaques dont 66 cas de transposition des grandes artères (TGA)	Questionnaires	Exposition domestique, fenêtre critique d'exposition (3 mois avant + 1 <sup>re</sup> trimestre) 4 classes de pesticides : tous pesticides, insecticides, rodenticides, herbicides	Sexe et ethnité, statut socioéconomique, âge maternel, tabagisme, alcoolisme et usage de drogues de la mère, histoire familiale de malformations cardiaques, diabète maternel, exposition maternelle aux solvants, exposition paternelle aux pesticides	Association significative avec TGA ; pas d'association avec autres types de malformations Pesticides : période critique <b>OR=2,0 [1,2-3,3]</b> 4-6 mois avant grossesse <b>OR=1,8 [1,0-3,0]</b> Rodenticides : période critique <b>OR=5,1 [1,7-14,9]</b> 4-6 mois avant grossesse <b>OR=6,1 [1,8-20,7]</b> Herbicides : période critique <b>OR=3,6 [1,6-8,2]</b> 4-6 mois avant grossesse <b>OR=4,7 [1,6-13,6]</b> Insecticides : période critique <b>OR=1,5 [0,9-2,9]</b> NS 4-6 mois avant grossesse <b>OR=1,6 [0,9-2,9]</b> NS

Référence Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Brender et coll., 2010 Texas, États-Unis Cas-témoins 1995-2000	Témoins : 225 naissances vivantes sans malformation tirées au sort, même county, même période femmes d'origine mexicaine	184 cas de malformations du tube neural ( <i>Texas Neural Tube Defect Project</i> )	Questionnaires (entrevues des mères)	Exposition domestique	Niveau d'éducation, tabagisme (actif/ passif) pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre, prise de folate	<b>Malformation du tube neural</b> Exposition aux pesticides dans et hors de la maison : <b>OR=1,8 [1,1-2,9]</b> Habitation à moins d'1/4 de mile d'une zone agricole : OR=2,7 [1,4-5,5] Effet augmente avec le nombre de sources d'exposition : <b>Anencéphalie : OR varie de 1,0</b> <b>à 3,5 [1,3-9,7]</b> <b>Spina bifida : OR varie de 1,0 à</b> <b>2,7 [1,1-6,8]</b>
Dugas et coll., 2010 Angleterre Cas-témoins 1997-1998	Témoins : 490 naissances issues de la même région et même période que les cas (registre des naissances)	471 cas d'hypospadias (adressés à un hôpital pour chirurgie)	Questionnaires (entrevues téléphoniques des mères)	Utilisation de répulsif anti-moustiques Score biocide = somme de vivre à côté d'une zone agricole (<1 mile), utilisation pesticides dans le jardin, usage contre les mouches, les fourmis, les rongeurs, les insectes des plantes, les puces/ tiques, les poux	Âge maternel, tabagisme maternel, revenu des parents, poids de naissance, antécédents de morts fœtales, prise de folate pendant les 3 premiers mois de la grossesse	<b>Hypospadias</b> Exposition aux répulsifs anti-moustiques <b>OR ajusté=1,81 [1,06-3,11]</b> Exposition aux biocides (aux doses les plus élevées) score 3 <b>OR=1,73 [1,02-2,94]</b> score 4-5 <b>OR=2,98 [1,01-8,87]</b>

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; SES : socioeconomic status ; NS : non significatif ; IMC : indice de masse corporelle

**Tableau 18.III : Pesticides non persistants, croissance fœtale et durée de gestation**

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>EXPOSITION PROFESSIONNELLE</b>						
Jurewicz et coll., 2005 Pologne Transversale 2001-2003	241 grossesses de femmes travaillant dans des serres horticoles (concombres et tomates)	Poids de naissance	Registres d'application de pesticides dans chaque serre	17 pesticides utilisés identifiés, classés toxiques pour la reproduction ou le développement ; les plus fréquents sont le mancozébe (25,2 %), oxyde de fenbutatine (11,9 %), triflirine (11,4 %)	Poids avant la grossesse, tabagisme, niveau d'études, lieu de résidence	<b>Légère augmentation</b> du poids de naissance (+29 g ; p=0,628) chez les femmes exposées aux pesticides dans les serres
Zhu et coll., 2006 Danemark <i>Danish National Birth Cohort</i> Cohorte prospective 1997-2003	226 grossesses chez des femmes jardiniers 214 grossesses chez des femmes agricultrices 62 164 grossesses autres professions	Poids de naissance et prématurité	Questionnaire sur contact professionnel avec pesticides en début de grossesse	Exposition professionnelle	Âge de la mère, antécédents d'avortement spontané, gravidité, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, profession du père	Jardiniers en contact avec pesticides : prématurité OR ajusté=0,7 [0,1-5,7] retard de croissance OR= 0,5 [0,1-2,9] Agricultrices appliquant des pesticides : prématurité OR ajusté=1,9 [0,4-9,2] retard de croissance OR=0,5 [0,1-4,7]
Moreno-Banda et coll., 2009 Mexique Transversale 2005	264 femmes, travaillant en fleuriculture sous serres ou leur conjoint 467 grossesses sur 10 ans	Petit poids de naissance (<2 500 g)	Questionnaire Détermination du génotype maternel pour le polymorphisme PON1 Q192R	Exposées aux pesticides pendant la grossesse ou non exposées Grande variété d'insecticides (30 % sont des organophosphorés) et des fongicides	Sexe, antécédents d'issues de grossesse défavorables	Interaction entre exposition maternelle en fleuriculture lors de la grossesse et le polymorphisme PON1 Q192R Résultats significatifs seulement pour interaction avec génotype PON1 192RR : <b>OR=5,93 [1,28-27,5]</b>

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Sathyarayanan et coll., 2010 États-Unis Transversale <i>Agricultural Health Study</i> 1993-1997	2 246 naissances pendant les 5 ans du recrutement	Poids de naissance	Auto-questionnaire : exposition pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse la plus récente Quatre catégories d'exposition : aucune, indirecte, domestique, agricole	Exposition à 27 types de pesticides utilisés en Iowa ou Caroline du Nord	Lieu, durée de gestation, parité, IMC, taille, tabagisme	<b>Léger diminution</b> du poids de naissance lors d'une exposition aux pesticides en agriculture pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse (-72 g [-222 ; 79]) Utilisation du carbaryl significativement associée à une diminution du poids de naissance (-82 g [-132 ; -31])
Wohlfahrt-Veje et coll., 2011 Danemark Cohorte prospective 1996-2000	247 enfants nés de mères travaillant dans les serres en début de grossesse	Poids de naissance, retard de croissance intra-utérin	Entretien avec la mère en début de grossesse sur conditions de travail et utilisation de pesticides	Trois catégories d'exposition aux pesticides : non exposées, exposition moyenne, exposition forte aux fongicides et aux régulateurs de croissance (environ 200 formulations)	Sexe, tabagisme, statut socioéconomique	<b>Diminution</b> du poids de naissance (-173 g [-322 ; -23]) et <b>augmentation</b> du risque de retard de croissance (4,8 % [0,7 ; 90]) dans le groupe fortement exposé Pas d'impact sur la durée de grossesse
<b>EXPOSITION RÉSIDUELLE OU DOMESTIQUE</b>						
<b>Triazines et autres herbicides</b>						
Munger et coll., 1997 États-Unis Écologique 1984-1990	Naissances dans les 189 communes de l'Iowa classées selon leur système d'approvisionnement en eau potable (Rathbun versus autres)	Retard de croissance intra-utérin, prématurité	Dosage de 35 pesticides (dont atrazine) dans l'eau de boisson de différentes communautés de l'Iowa (desservis par des systèmes différents)	Exposition aux herbicides (atrazine) par eau de boisson	Tabagisme, statut socioéconomique	Excès de risque de retard de croissance intra-utérin dans la communauté de Rathbun, alimentée par de l'eau à fortes concentrations d'herbicides (atrazine, métochlorure et cyanazine) par rapport aux autres communautés du Sud de l'Iowa <b>RR=1,8 [1,3-2,7]</b> Pas d'association avec le risque de prématurité

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Villanueva et coll., 2005 France Écologique	3 510 naissances de octobre 1997 à septembre 1998 dans 145 municipalités du Finistère	Retard de croissance intra-utérin prématurité	Index d'exposition par commune à partir des mesures réglementaires d'atrazine dans l'eau potable (1990-1998)	Exposition à l'atrazine par l'eau de boisson Période à risque : mai à septembre	Sexe, âge maternel	Retard de croissance intra-utérin 3 <sup>e</sup> trimestre dans période à risque : <b>OR=1,37 [1,04-1,81]</b> Pas d'association avec niveau d'atrazine Prématurité : OR=1,36 [0,95-1,95]
Ochoa-Acuna et coll., 2009b États-Unis Cohorte rétrospective	24 154 certificats de naissances 1993-2007	Retard de croissance intra-utérin, prématurité <i>Indiana Birth Record Database</i>	Reconstruction concentrations d'atrazine dans 19 systèmes de distribution d'eau de l'Indiana (1993-2007)	Exposition par eau de boisson à l'atrazine Géocodage du lieu de résidence de la mère 4 groupes d'exposition par quartile : <25 percentile, >25 percentile, >50 percentile et >75 percentile	Ethnie, niveau d'études, suivi de la grossesse, tabagisme, saison de conception	Retard de croissance intra-utérin Taux de prévalence (PR) significativement plus élevés dans les deux groupes les plus exposés pendant le troisième trimestre de grossesse : <b>PR&gt;50 =1,19 [1,08-1,32]</b> <b>PR&gt;75 =1,17 [1,03-1,34]</b> Exposition pendant toute la grossesse : PR>75 =1,14 [1,03-1,24] NS pour les autres groupes d'exposition Prématurité Pas d'association significative
Barr et coll., 2010 États-Unis Transversale	150 mères accouchant par césarienne et leur nouveau né, Hôpital du New Jersey Juillet 2003 à mai 2004	Poids de naissance, périumètre crânien et abdominal, taille	Dosage de pesticides dans le sang maternel et le sang de cordon	Pesticides dosés : chlorpyrifos, carbofuran, chlorothalonil, dacthal, dichloran, trifluralin, métochlorure, DEET	Âge maternel, primiparité, ethnie, IMC, sexe, âge gestationnel	Association entre concentration élevée (>75 percentile) de métochlorure dans le sang de cordon et le poids de naissance (3 399 g versus 3 605 g, <b>p=0,05</b> ) Association entre augmentation de la concentration dans le sang de cordon de dichloran et augmentation de la circonférence abdominale ( <b>p=0,031</b> )
Chevrier et coll., 2011 France Cas-témoins nichée dans cohorte prospective (case cohort design) Cohorte Pelagie 2002-2006	3 421 femmes enceintes 601 enfants de la cohorte sélectionnés au hasard (18 %), région de Bretagne	Retard de croissance intra-utérin (n=180) et petit périmètre crânien (n=105)	Dosage de pesticides dans les urines maternelles en début de grossesse	Herbicides de la famille des triazines et des chloroacétanilides (atrichlore, métochlorure, acétochlorure) et leurs métabolites	Tabagisme, hypertension, décongélation prélevement et co-exposition aux autres herbicides	Association entre présence d'atrazine ou de métabolites spécifiques à l'atrazine et : Retard de croissance intra-utérin <b>OR=1,5 [1,0-2,2]</b> Petit périmètre crânien <b>OR=1,7 [1,0-2,7]</b>

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>Organophosphorés</b>						
Thomas et coll., 1992 Cas-témoins niché dans une cohorte rétrospective Baie de San Francisco 1981-1982	7 450 grossesses identifiées, 722 grossesses avec issues défavorables versus 1 000 grossesses normales, femmes qui ont renseigné le questionnaire d'exposition	Avortement spontané (n=474), retard de croissance intra-utérin (n=78), morts nés (n=26), malformations (n=140)	Questionnaire Index d'exposition individuelle pour chaque semaine de grossesse (croisement des données de pulvérisation de malathion et lieu de résidence)	Exposition au malathion par pulvérisation	Race, âge gestationnel, tabagisme au premier trimestre, utilisation domestique d'insecticides, éducation, nulliparité	Pas d'association entre exposition au malathion et avortement spontané, retard de croissance intra-utérin, mort-nés ou malformations congénitales
Willis et coll., 1993 États-Unis Cohorte 1987-1989	535 femmes incluses dans le <i>Perinatal Program</i> de <i>Californie du sud</i>	Avortement spontané (n=8), petit poids de naissance (n=238), prématurité (n=47)	Interview et dosage sanguin de l'activité de la cholinestérase par trimestre de grossesse	Exposition professionnelle et résidentielle (zone agricole)	Âge maternel	Pas d'association entre exposition aux pesticides et petit poids de naissance Pas d'association entre exposition aux pesticides et prématurité
Perera et coll., 2003 États-Unis Transversale 1998-2002	263 mères (New York) non fumeuses, afro-américaines ou dominicaines	Poids de naissance, périmètre crânien, taille	Dosage du chlorpyrifos plasmatique (113 prélèvements) + dosages dans l'air ambiant	Exposition aux organophosphorés (chlorpyrifos)	Parité, IMC, sexe, âge gestationnel	Diminution significative du poids ( $p=0,003$ ) et de la taille à la naissance ( $p=0,01$ ), pas d'association avec le périmètre crânien

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Whyatt et coll., 2004 États-Unis Transversale 1998-2002	314 paires mère-enfant (extension recrutement Perera et coll., 2003)	Poids de naissance, périmètre crânien, taille	Questionnaire Mesure dans l'air par portage de capteur sur 48 h Biomonitoring : sang de cordon, sang maternel, taux sérique de diazinon, chlorpyrifos, propoxur (2-isopropoxyphénol)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Poids de naissance Différence de 150 g entre les groupes peu et très exposés au chlorpyrifos ( <b>p=0,03</b> ) et de 186 g ( <b>p=0,01</b> ) pour une combinaison diazinon et chlorpyrifos (sang du cordon) Relation dose-réponse pour le chlorpyrifos 42,6 g ( <b>p=0,03</b> ), NS pour diazinon Relation NS dans l'air ambiant et NS pour diazinon Associations même direction pour la taille Pas d'association avec le périmètre cranien
Whyatt et coll., 2005 États-Unis Transversale 1998-2004	394 paires mère-enfant (extension recrutement Whyatt et coll., 2004)	Poids et taille de naissance	Dosage de chlorpyrifos, diazinon, propoxur plasmatique chez la mère ( n=326), chez l'enfant ( n=341) Dosage air ambiant ( n=394)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, dianizon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Relation dose réponse : diminution du poids de 67,3 g pour chaque unité log de concentration plasmatique de sang du cordon de chlorpyrifos ( <b>p=0,008</b> ) ; et pour combinaison chlorpyrifos et diazinon ( <b>p&lt;0,007</b> ) Diminution du poids de 215,1 g entre groupe fortement exposé et groupe peu exposé (pas détectable) si exposition combinée de chlorpyrifos et de diazinon ( <b>p=0,007</b> ), lien uniquement chez enfants nés avant 2001 (année retrait du produit du marché américain) Associations similaires pour taille à la naissance

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Levario-Carillo et coll., 2004 Mexique Cas-témoins 2000-2001	371 paires mère-enfant dont 292 naissances sans retard intra-utérin de croissance femmes qui vivent dans une région de culture dans l'Etat de Chihuahua	79 naissances ayant un retard de croissance intra-utérin	Interview + questionnaire : évaluation de l'exposition aux pesticides pendant la période gestationnelle Dosage plasmatique de l'acétylcholinestérase	Exposition pendant période prénatale aux pesticides utilisés en majorité : chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, malathion, montophos, méthyl parathion	Poids de masse maigre de la mère ( <i>free fat mass</i> ), anticorps anti Cytomégalo virus, poids du placenta	Retard de croissance intra-utérin Exposition aux pesticides : <b>OR=2,3 [1,0-5,3]</b> p=0,04
Eskenazi et coll., 2004 États-Unis Cohorte Chamacos 1999-2000	488 paires mère-enfant résidant dans une communauté agricole en Californie	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Dosage de métabolites (phosphate de dialkyle et autres métabolites spécifiques) dans urines maternelles Dosage de la cholinestérase dans sang maternel	Organophosphorés (malathion, parathion, chlorpyrifos, diazinon...)	Moment du prélèvement urinaire, suivi de grossesse, âge maternel, parité, pays de naissance, niveau de pauvreté	Pas d'association entre les taux de métabolites dans les urines et croissance fœtale (poids, taille, périmètre crânien), association avec une diminution de la durée de grossesse
Harley et coll., 2011 États-Unis Cohorte Chamacos 1999-2000	470 paires mère-enfant (même recrutement que Eskenazi et coll., 2004)	Poids de naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Dosages urinaires de dialkylphosphates (DAP), 2 fois pendant la grossesse Genotypes maternel et fœtal de PON1 et activité enzymatique	Exposition aux pesticides organophosphorés	IMC pré-gestationnel, gain de poids, âge maternel, pays de naissance, température analyse (pour l'activité enzymatique)	Diminution du périmètre crânien et de la durée de gestation chez les enfants porteurs de génotype à risque PON1-108TT ( <b>p&lt;0,05</b> ), <b>Interaction</b> entre niveau de DAP et génotype à risque sur diminution du poids de naissance, périmètre crânien, et durée de la grossesse

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> 1998-2002	404 paires mère-enfant, de l'hôpital Mount Sinai (New York)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, métabolites du chlorpyrifos et des pyréthrinoides Dosage de l'activité de PON1, prélèvement au 3e trimestre de grossesse	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, le chlorpyrifos, les pyréthrinoides (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (aussi métabolite du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition aux pesticides (mesure par questionnaire ou métabolites urinaires), indicateurs de croissance fœtale ou durée de grossesse <b>Interaction</b> entre faible activité de PON1 chez la mère et chlorpyrifos sur une diminution du périmètre crânien
Wolff et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i> , 1998-2002	404 paires mère-enfant de l'hôpital Mount Sinai (New York) (même recrutement que Berkowitz et coll., 2004)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire + dosage sanguin et urinaire de métabolites (6 alkylphosphates et acide dicarboxylique de malathion) + Activité de la paroxonase (PON1) et de la butyrylcholinestérase Génotype PON1 192	Expositions au DDE et organophosphorés	Âge maternel, ethnicité, IMC maternel, prise de poids pendant la grossesse, sexe, âge gestationnel	<b>Association</b> entre diéthylphosphates élevés et petit poids de naissance chez les mères à faible activité de PON1 <b>Association</b> entre diméthylphosphates élevés et petite taille à la naissance chez les mères à faible activité de PON1

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>Carbamates</b>						
Whyatt et coll., 2005 États-Unis Transversale	394 mères	Poids et taille de naissance	Questionnaire + dosage de chlorpyrifos, diazinon, propoxur plasmatique chez la mère (n=326), chez l'enfant (n=341) Dosage d'air ambiant (n=326)	Exposition aux insecticides : organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon) et carbamates (propoxur)	Ethnie, parité, poids pré-gestationnel et gain de poids pendant grossesse, tabac passif, sexe, saison accouchement, âge gestationnel, et autres insecticides	Association entre exposition au propoxur et diminution de la taille à la naissance chez les enfants nés avant 2001 -0,73 cm (-1,3 ; -0,17) ; <b>p=0,01</b>
<b>Pyréthrinoides</b>						
Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective <i>Children's Environmental Health Study</i>	404 paires mère-enfant, hôpital Mount Sinai (New York), mai 1998-mai 2002	Poids et taille à la naissance, circonférence de la tête, âge gestationnel	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, et métabolites du chlorpyrifos et des pyréthrinoides Dosage de l'activité de PON1	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, des pyréthrinoides (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (métabolites du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition aux pyréthrinoides et les indicateurs de croissance fœtales

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>Chlorophénols</b> Berkowitz et coll., 2004 États-Unis Cohorte prospective Children's Environmental Health Study 1998-2002	404 paires mère-enfant, Hôpital Mount Sinai (New York), mai 1998-mai 2002	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire Dosage urinaire maternel de pentachlorophénol, métabolites du chlorpyrifos et des pyréthrinoides Dosage de l'activité de PON1, prélèvement au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse	Exposition prénatale aux pesticides : les dosages des métabolites permettent de mesurer la plupart des pesticides utilisés, le chlorpyrifos, les pyréthrinoides (incluant sumithrine, perméthrine, cyperméthrine), le pentachlorophénol (aussi métabolite du lindane et de l'hexachlorobenzène)	Groupe ethnique, sexe, âge gestationnel	Pas d'association entre exposition au pentachlorophénol, les indicateurs de croissance fœtale et la durée de la grossesse

OR : *odds ratio* ; IMC : indice de masse corporelle

Tableau 18.IV : Pesticides non persistants et neuro-développement de l'enfant

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>EXPOSITION PROFESSIONNELLE</b>						
Handal et coll., 2008 Équateur Transversale 2003-2004	53 enfants (3-23 mois) de mères qui travaillent dans la floriculture et 68 enfants de mères qui ne travaillent pas dans la floriculture région rurale de Cayambe, Equateur	Troubles du neuro-développement Outils de mesure : <i>Age and Stages Questionnaire</i> et tests spécifiques de développement (préhension et acuité visuelle)	Interview des mères Activité professionnelle et utilisation de pesticides pendant la grossesse	Exposition professionnelle (essentiellement organophosphorés et carbamates) ou domestique aux pesticides pendant la grossesse	Âge de l'enfant, anémie, niveau d'éducation de la mère, niveau de stimulation familiale, consommation d'alcool, construction maison	Exposition professionnelle de la mère Score de communication=-8 % [-16 %-0,5 %] Score de motricité fine=-13 % [-22 %-5 %] Faible acuité visuelle OR=4,7[1, 1-20]
Harari et coll., 2010 Équateur Transversale	87 enfants de 6-8 ans d'écoles publiques, 26 non exposés, 35 par l'exposition maternelle dans le travail de la floriculture, et 23 exposés par l'exposition paternelle seulement	Troubles du neuro-développement Mesures neurophysiologiques et tests neuropsychologiques	Interview des mères Activité professionnelle et utilisation de pesticides pendant la grossesse Dosage de métabolites urinaires (organophosphorés) et de l'acétylcholinestérase	Exposition professionnelle par le travail en floriculture pendant la grossesse	Sexe, âge, IMC, retard de croissance, niveau d'étude, redoublement, niveau d'éducation de la mère et du père, habitat traditionnel, origine de l'eau de boisson, travail du père	Exposition professionnelle de la mère Vitesse motrice $b=-7,1[-12,5-1,6]$ Coordination motrice : OR (<médiane)=-5,32[1,03-27,6] Erreurs sur le test de performance visuospatiale $b=0,5 [0,2-1,0]$ Mémoire visuelle : OR(<médiane)=6,62 [1,02-42,9] IMC plus faible et pression systolique augmentée
<b>EXPOSITION RÉSIDENTIELLE (PAS DE BIOMARQUEURS D'EXPOSITION)</b>						
Guillette et coll., 1998 Mexique Transversale	33 enfants (4-5 ans) de la Yaqui Valley et 17 enfants des contreforts (pas d'exposition car pas agriculture)	Troubles du neuro-développement mesurés par outils et tests : RATPC ( <i>Rapid Assessment Tool for Preschool Children</i> ), test de Bayley, de Batelle et de McCarthy	Exposition par le lieu de résidence (pas de confirmation par mesure environnementale)	Exposition à des pesticides multiples (organophosphorés, organochlorés et pyréthrinoides)	Pas d'ajustement Les groupes de comparaison sont réputés semblables dans leur origine ethnique et leur mode de vie	Enfants exposés : baisse d'endurance, de la coordination fine main-yeux, de la mémoire à 30 minutes et de la capacité à dessiner une personne

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rohlman et coll., 2005 États-Unis Transversale 2002-2003	78 enfants (48-71 mois) d'Oregon et Caroline du Nord de parents immigrants de région agricole (RA) ou non agricole (non RA)	Deux séries de tests neurocomportementaux à 4 semaines d'intervalle : 5 tests du <i>Behavioral Assessment and Research System</i> (BARS) et 3 autres tests sans ordinateur	Exposition par le lieu de résidence (pas de confirmation par mesure environnementale)	Exposition à des organophosphorés : culture d'arbres fruitiers (Oregon), culture de tabac et de légumes (Caroline)	Sexe, âge de l'enfant, niveau d'éducation de la mère	Enfants de RA <i>versus</i> non RA : baisse de la performance sur vitesse motrice et mémoire visuelle
Handal et coll., 2007 Équateur Transversale 2003-2004	142 enfants (24-61 mois)	<i>Ages and stage questionnaire</i> et <i>Visual motor integration test</i> (VMI)	Trois types d'exposition : - environnementale (distance cultures, utilisation domestique) - professionnelle mère (passée, présente) et père - activités extérieures de l'enfant en contact avec pesticides	Exposition à des organophosphorés, carbamates et dithiocarbamates	Âge, infection dans les 3 mois, niveau d'éducation de la mère, stimulations familiales, fréquentation de la garderie, revenu familial, construction d'une maison	Travail actuel de la mère en floriculture associé avec des meilleurs scores de développement Activités extérieures de l'enfant : baisse des scores de motricité globale et fine, de capacité de résolution de problèmes et des performances visuomotrices (test VMI)
Roberts et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins	269 746 naissances vivantes uniques entre 1996 et 1998 enregistrées par le <i>California Center for Health statistics</i> Groupe témoin : 15 nouveau-nés vivants, à terme et de poids normal apparus à chaque cas sur date de conception (n=6 975)	465 enfants avec troubles autistiques (ASD : <i>autism spectrum disorders</i> ) Source : <i>California Department of Developmental Services</i>	Exposition de proximité estimée par géocodage (résidence de la mère) et reliée aux différents stades de gestation avec quantités estimées Source : <i>California department of Pesticide regulation</i>	Exposition aux pesticides utilisés en zone agricole en Californie (1995-1999) 54 pesticides dont organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates	Niveau d'études de la mère, ethnicité, région de diagnostic	ASD est associé à une proximité résidentielle d'une zone agricole (organochlorés) de la mère pendant la période d'embryogenèse du système nerveux central (1 à 8 semaines de grossesse) Pour une mère habitant à 500 mètres de la zone d'épandage et pour la plus forte dose d'organochlorés : <b>OR=6,1</b> <b>[2,4-15,3]</b> Pas d'association avec les autres catégories de pesticides

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>EXPOSITION RÉSIDENIELLE OU DOMESTIQUE (AVEC BIOMARQUEURS D'EXPOSITION)</b>						
Ruckart coll., 2004 États-Unis Transversale	132 enfants âgés de moins de 6 ans lors de leur exposition à des utilisations illégales de méthyl parathion dans leurs maisons du Mississippi et de l'Ohio 147 enfants non exposés dans les mêmes communes	Tests de neuro-développement ( <i>Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery</i> - PENTB) Comportement <i>Parenting Stress Index</i> (PSI) <i>Personality Inventory for Children</i> (PIC) <i>Vineland Adaptive Behavior Scales</i> (VABS)	Deux groupes d'exposition en fonction des mesures dans les maisons et dans les urines (dosage de para-nitrophéno) : non exposés, exposés	Exposition domestique au méthyl parathion	Revenus, ethnicité, utilisation professionnelle maternelle de produits chimiques, pathologies de la grossesse, antécédents d'intoxication par le plomb ou le mercure	Les enfants exposés ont de moins bonnes performances sur les tâches impliquant la mémoire à court terme et l'attention Les parents d'enfants exposés rapportent plus de problèmes de motricité et de comportement chez leurs enfants Résultats parfois différents selon le site (Mississippi ou Ohio)
Engel et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective <i>Mount Sinai Children's Environmental Health Study</i> 1998-2001	404 femmes enceintes primipares recrutées à l'hôpital Mount Sinai (New York)	311 nouveaux-nés évalués par le test de Brazelton	Questionnaire pendant 3e mois de grossesse Dosage urinaire (3 <sup>e</sup> trimestre) de six dialkylphosphates et du malathion dicarboxylic acid Dosage sanguin de DDE pour un sous-groupe (n=194) Mesure de l'activité enzymatique de PON1	Exposition environnementale aux organophosphorés	Examineur, anesthésie à l'accouchement, tertiles de PON1, créatinine urinaire	Association entre présence de métabolite du malathion et réflexes anormaux : <b>RR=2,24 [1,55-3,24]</b> Association entre augmentation du taux de diéthylphosphates ou de l'ensemble des dialkylphosphates et l'augmentation de réflexes anormaux Association entre diméthylphosphates et réflexes anormaux après prise en compte de l'activité PON1 Pas d'association avec DDE

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Engel et coll., 2011 Etats-Unis Cohorte prospective Mount Sinai Children's Environmental Health Study 1998-2002	404 femmes enceintes primipares recrutées à l'hôpital Mount Sinai (New York) (suivi de Engel et coll., 2007)	Tests de neuro-développement à 12 mois (n=200), 24 mois (n=276) ( <i>Bayley scales of infant development</i> II) et à 6-9 ans (n=169) avec WPPSI-III ( <i>Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i> ) avant 7 ans ou <i>Weschler Intelligence Scale for Children</i> (WISC-IV) après 7 ans	Dosage de biomarqueurs de l'exposition aux organophosphorés dans les urines au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse Dosage prénatal de l'activité PON1 et génotypage (sang maternel et sang de cordon)	Exposition environnementale aux organophosphorés	Âge, examinateur, tabagisme, taux de PON1, créatine urinaire	Développement cognitif à 12 mois Baisse associée au niveau de dialkylphosphates (DAP) chez les hispaniques et les populations noires Association plus forte chez les mères PON1 Q192R QQ (dégradation lente de chlorpyrifos oxon) Développement cognitif à 24 mois et 6-9 ans Déficit du score de <i>perceptual reasoning</i> avec DAP augmentés chez les enfants de mères PON1 Q192R QQ
Bouchard et coll., 2010 Etats-Unis Transversale National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2000-2004	Échantillon représentatif de la population générale 1 139 enfants de 8 à 15 ans	119 enfants hyperactifs diagnostiqués par entretien téléphonique avec la mère ( <i>Diagnostic Interview Schedule for children IV</i> )	Dosage de diméthyl alkylphosphates (DMAP) et diéthyl alkylphosphates (DEAP) et l'ensemble des dialkylphosphates (DAP) dans les urines de l'enfant	Exposition environnementale aux organophosphorés	Sexe, âge, ethnité, indice de pauvreté, durée du jeune au prélevement, et créatinine	Association entre la concentration de DMAP et le diagnostic d'hyperactivité DMAP x10 : <b>OR=1,55[1, 14-2,10]</b>

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Rauh et coll., 2006 États-Unis Cohorte prospective 1998-2002 New York	254 mères non fumeuses afro-américaines ou dominicaines résidant à New York et leur enfant Suivi pendant ses 3 premières années	Développement cognitif et moteur (Bayley Scales of Infant Development II) Comportement (Child Behavior Checklist)	Dosage du chlorpyrifos dans le sang de cordon	Exposition domestique ou environnementale au chlorpyrifos	Ethnicité, sexe, âge gestationnel, niveau d'études de la mère, QI maternel, tabagisme passif, qualité de l'environnement familial	Enfants à 36 mois exposés à dose forte (>6,17 pg/g lipides) versus dose faible Retard développement psychomoteur : <b>OR=4,9 [1,6-12,7]</b> Retard de développement cognitif : <b>OR=2,4 [1,12-5,08]</b> Augmentation de fréquence des problèmes d'attention, d'hyperactivité et de comportement
Rauh et coll., 2011 États-Unis Cohorte prospective 1998-2002 New York	265 enfants suivis jusqu'à l'âge de 7 ans (extension suivi de Rauh et coll., 2006)	Neuro-développement à 7 ans (Weschler Scales of Intelligence for Children -WISC IV)	Dosage du chlorpyrifos dans le sang de cordon	Exposition domestique ou environnementale au chlorpyrifos	Niveau d'études de la mère, QI maternel, qualité de l'environnement familial	Pour chaque accroissement de 4,61 pg/g (concentration de chlorpyrifos cordon) : <b>diminution de 1,4 % de QI</b> <b>diminution de 2,8 % de la</b> mémoire de travail
Young et coll., 2005 États-Unis Cohorte prospective Charmacos	381 enfants naissances uniques à terme de mères latino-américaines vivant dans la vallée de Salinas en Californie	Test de Brazelton avant l'âge de 2 mois	Dialkylphosphates (DAF) urinaires 3 points de mesures : 14 et 26 semaines de grossesse et 7 jours après la naissance	Exposition aux organophosphorés les plus utilisés : malathion, oxydemeton-méthyl, diméthoate, naled, méthidathion, diazinon, chlorpyrifos, disulfoton	Âge au test, âge maternel à l'accouchement, interviwer, tabagisme, prise de vitamines, hypertension artérielle	>3 réflexes anormaux <b>OR=4,9</b> <b>[1,5-16,1]</b> Effet dose-réponse avec le DAP prénatal Pas d'association observée avec les mesures d'exposition postnatale

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Eskenazi et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective Chamaco	356 mères et 396 enfants à 6 mois, 395 à 12 mois et 372 à 24 mois (suivi de Young et coll., 2005)	Neuro-développement de l'enfant (tests de Bayley Scales of Infant Développement) à 6, 12 et 24 mois ; score de développement cognitif (MDI) et score de développement psychomoteur (PDI) Comportement de l'enfant évalué par la mère selon la Child Behavior Checklist (CBCL) DSM IV : ADHD (hyperactivité) et TED (trouble envahissant du développement)	Dosages urinaires mère et enfant de 6 dialkylphosphates (DAP) non spécifiques et de métabolites du malathion et du chlorpyrifos	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Sexe, âge au test, durée de l'allaitement maternel, score HOME (Home Observation for Measurement of the Environment), revenu supérieur au seuil de pauvreté, parité, dépression et intelligence verbale de la mère	Exposition prénatale et postnatale à 24 mois : ↑ 10x [DAP prénatal] entraîne ↓ MDI de -3,5 points [-6,6-0,5] ↑ 10x [DAP enfant] entraîne ↑ MDI de +2,4 points [0,5-4,2] Pas d'association avec le développement psychomoteur (PDI) ou problèmes d'attention (CBCL) Association avec TED à 24 mois : Pour ↑ 10x [DAP prénatal] <b>OR=2,3 [0,99-5,16]</b> Pour ↑ 10x [DAP enfant] <b>OR=1,7 [1,02-2,87]</b> Pas d'association avec les métabolites du malathion et du chlorpyrifos
Marks et coll., 2010 États-Unis Cohorte prospective Chamaco	331 enfants suivis à 3,5 ans et 323 enfants à 5 ans (et leurs mères) (extension du suivi de Eskenazi et coll., 2007)	Child Behavior Checklist (1,5-5 ans) ; tests neurocomportementaux à 3,5 ans (test attention visuelle NEPSY-II) et à 5 ans (Conners 's Kiddie continuous performance test ou K-CPT) ; évaluation à 5 ans par un psychomotricien Variable ADHD combinant les trois approches	Dosage urinaire mère (grossesse) et enfants (à 3,5 et 5 ans) de 6 dialkylphosphates (DAP) non spécifiques	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Psychomotricien, âge au test, sexe, lieu de garde de l'enfant, allaitement, niveau d'études de la mère, symptômes dépressifs et intelligence verbale de la mère	Exposition prénatale au DAP à 3,5 ans : association NS avec les problèmes d'attention et ADHD à 5 ans ; problèmes d'attention CBCL=-0,7 points [0,2-1,2] Score ADHD=+1,3 [0,4-2,1] Score du K-CTP>70 percentile <b>OR=5,1 [1,7-15,7]</b> Variable combinée ADHD <b>OR=3,5 [1,1-10,7]</b> Association plus marquée chez les garçons

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Eskenazi et coll., 2010 États-Unis Cohorte prospective Chamaco	371 paires mère-enfant suivies à 2 ans	<i>Bayley Scales of Infant Development</i> : score de développement cognitif (MDI) et de développement psychomoteur (PDI) <i>Child Behavior Checklist</i> : score de TED (trouble envahissant du développement)	Dosage urinaire mère (grossesse) de 6 dialkylphosphates Génotype PON1 mère et enfant Activités de PON1 (POase et ARYase)	Exposition aux organophosphorés 6 DAP dosés représentent environ 80 % des organophosphorés utilisés	Sexe, âge au test, parité, durée de l'allaitement maternel, score HOME ( <i>Home Observation for Measurement of the Environment</i> ), revenu supérieur au seuil de pauvreté, dépression et intelligence verbale de la mère	Enfant porteur de PON-108T Scores MDI et PDI plus faibles et tendance à TED plus fréquent ( $p=0,14$ ) TED moins fréquent chez enfants dont les mères ont des activités élevées de POase et de ARYase Association entre (diméthyl)DAPs et score MDI plus forte pour allèle PON1-108T mais interactions entre DAPs et polymorphismes non significatives
Ostrea Jr et coll., 2012 Philippines Cohorte prospective	754 paires mère-enfant suivies à 2 ans (95,1 % de suivi)	<i>Griffiths Mental Development Scale</i> : score de développement locomoteur, sociabilité, performance visuospatiale et temps de réaction	Dosage dans cheveux et sang maternels, cheveux enfant, sang de cordon et méconium : carbamates (propoxur), pyréthrynoïdes (n=4), chlorpyrifos, prétilachlore, malathion et diazinon	Exposition domestique aux pesticides	Sexe, statut socioéconomique, intelligence maternelle, HOME ( <i>Home Observation for Measurement of the Environment</i> ), exposition postnatale au propoxur, plombémie à 2 ans	Association entre exposition prénatale au propoxur et moins bonnes performances motrices à 2 ans ( $\beta=-0,14$ , $p<0,001$ )

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle

Tableau 18.V : Pesticides organochlorés, grossesse et développement de l'enfant

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>MORTS FÉTALES</b>						
Venners et coll., 2005	388 travailleuses du textile, femmes en recherche	128 avortements spontanés précoces (26 %) parmi 500 conceptions ; 36 avortements spontanés (10 %) parmi 272 grossesses cliniquement reconnues	Biomarqueurs sériques DDT et métabolites	Résidus dans l'alimentation	Âge maternel, IMC	OR ajusté d'avortement spontané précoce et concentration totale de DDT : <22,9 ng/g OR=1 (référence) 23,0-36,5 ng/g OR=1,23 [0,72-2,10] >36,6 ng/g OR=2,12 [1,26-3,57] Pas d'association avec avortements spontanés cliniquement reconnus
Chine Cohorte prospective 1996-1998						
Longnecker et coll., 2005	1 717 femmes <i>US Collaborative Perinatal Project</i> (OPP) recrutées entre 1959 et 1965 dans 13 centres aux États-Unis, naissances vivantes uniques	Morts fœtales (n=772) parmi les grossesses antérieures de ces femmes	Prélèvement de sang pendant la grossesse Biomarqueurs sériques DDT et métabolites	Résidus dans l'alimentation	Centre, âge maternel, race, tabac et niveau de dieldrine et β-HCH, lipides	OR ajusté de mort fœtale et concentration de p,p'DDE sérique : <15 µg/l OR=1 (référence) 18 % 15-29 µg/l OR=1,1 [0,9-1,5] 46 % 30-44 µg/l OR=1,4 [1,0-1,9] 19,6 % 45-59 µg/l OR=1,6 [1,1-2,4] 9,3 % ≥60 µg/l OR=1,2 [0,7-1,9] 7,0 %
Transversale 1959-1965						
Khanjani et Sim, 2006	Échantillon aléatoire de 815 femmes allaitantes, primipares, naissances uniques	Au moins un avortement spontané ou mort-né (n=93) parmi les grossesses antérieures	Dosage DDT, DDE dans le lait maternel, 6-12 semaines postpartum	Résidus dans l'alimentation	Âge de la mère, poids, niveau d'études, tabagisme et consommation d'alcool pendant la grossesse	Pas d'association avec le taux de mort fœtale chez les mères exposées DDT (percentile le plus élevé) OR=0,63 [0,36-1,13] DDE (percentile le plus élevé) OR=0,76 [0,41-1,39]
Australie Transversale 1990-						

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>MALFORMATIONS CONGÉNITALES</b>						
Bhattia et coll., 2005 États-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte ( <i>Child Health and Development Study</i> , CHDS) 1959-1967	283 naissances sans malformations de la cohorte CHDS (témoins)	75 cas de cryptorchidie, 66 cas d'hypospadias et 4 cas avec les deux malformations (plusieurs examens entre 0 et 5 ans)	Dosage du DDE et DDT dans le sang maternel Témoins : DDE (µg/L) médiane=43,0 [32,0-56,5] DDE (µg/g de lipide) médiane=5,2 [3,8-6,9]	Résidus dans l'alimentation	Niveau de cholestérol et triglycérides, race	Cryptorchidie DDE ≥61,0 µg/l OR=1,34 [0,51-3,48] DDT ≥20,0 µg/l OR=1,01 [0,44-2,28] Hypospadias DDE ≥61,0 µg/l OR=1,18 [0,46-3,02] DDT ≥20,0 µg/l OR=0,79 [0,33-1,89] Pas d'association significative avec l'exposition dans le quartile le plus élevé de DDE ou de DDT
Damgaard et coll., 2006 Danemark Cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise (Turku) et danoise (Copenhague) 1997-2001	68 garçons de la cohorte (témoins)	62 cas de cryptorchidie (examen à la naissance et à 3 mois)	Dosage de 27 organochlorés dans le lait maternel entre 1 et 3 mois postpartum, 8 sont très fréquents : p,p'-DDE, p,p'-DDT, β-HCH, HCB, α-endosulfan, cis-HE, oxychlordane, dieldrin	Résidus dans l'alimentation	Pays, âge maternel, âge gestationnel, parité, poids de naissance, IMC maternel	Association entre une combinaison des 8 organochlorés les plus abondants et le risque de cryptorchidie ( <b>p=0,032</b> ) Parmi les pesticides étudiés individuellement, il n'y a pas d'excès de cas de cryptorchidie sauf pour le cis et le trans-chlordane (p=0,01)
Plerik et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte ( <i>Collaborative Perinatal Project</i> -C-PP) (1959-1965)	564 garçons sélectionnés au hasard parmi les sujets éligibles de la cohorte (témoins)	219 cas de cryptorchidie (au cours de la première année de vie)	Dosage de HCE, HCB et β HCH dans le sang maternel (pendant le 3e trimestre de la grossesse) Exposés (= >90e percentile) versus non exposés (<10e percentile) et tests tendance	Résidus dans l'alimentation	Niveau de cholestérol et triglycéride	Cryptorchidie Heptachlore epoxide ≥1,23 µg/l : OR=1,2 [0,6-2,6] (versus <0,13 µg/l), p trend=0,56 Hexachlorobenzène ≥ 1,6 µg/l : OR=1,1 [0,6-2,0] (versus <0,11 µg/l), p trend=0,96 Hexachlorocyclohexane ≥ 3,41 µg/l : OR=1,6 [0,7-3,6] (versus <0,75 µg/l), p trend=0,35 Pas d'association significative

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Longnecker et coll., 2007 Mexique Transversale 2002-2003	781 enfants nouveaux nés (mâles)	Mesure de la distance anogénitale (AGD1 <sup>a</sup> , AGD2 <sup>b</sup> et ASD <sup>c</sup> ) et du pénis (PW <sup>d</sup> et PL <sup>e</sup> )	Dosage du DDT et DDE dans le sang maternel DDE (µg/l) médiane : 19,5 DDE (µg/g de lipide) médiane : 2,7	Utilisation récente du DDT contre le paludisme	Poids de naissance, âge gestationnel, urbanisation, hôpital, examinateur	Pas d'association entre les mesures et la concentration de DDE et DDT
Fernandez et coll., 2007 Espagne Cas-témoins nichée dans une cohorte 2000-2002	114 garçons sélectionnés dans la cohorte mères-enfants (n=702), apparés aux cas (âge gestationnel, date de naissance, parité)	50 cas de cryptorchidie et/ou hypospadias (présence à l'examen à la naissance et à 1 mois)	Dosage de 16 organochlorés et de TEXB ( <i>total effective xenoestrogen burden</i> ) dans le tissu placentaire : p,p'DDE moyenne (ng/g de placenta)=9,21 p,p'DDE moyenne (ng/g de placenta)=8,7±16,0 (témoins) p,p'DDE moyenne (ng/g de placenta)=10,8 ±28,0 (cas)		Âge de la mère et poids de naissance	Cryptorchidie et/ou hypospadias o,p' DDT OR=2,17 [0,96-5,00] p,p' DDT OR=2,17 [0,95-5,00] Endosulfan OR=2,49 [0,99-6,24] Lindane OR=9,48 [2,43-36,96] Mirex OR=3,42 [1,19-9,77] TEXB α (niveau oestrogénique) OR=2,82 [1,10-7,24]
Brucker-Davis et coll., 2008 France Cas-témoins 2002-2005	84 garçons (2 témoins par cas appariés sur lieu et date de naissance, poids de naissance, âge gestationnel, ethnie) (Maternités de Nice et de Grasse)	67 cas de cryptorchidie déjà notés à la naissance (parmi 6 246 garçons) suivis à 3 et 12 mois	Dosage de DDE dans le sang de cordon (n=151) et le colostrum (n=125) DDE médiane cordon =0,2 µg/l (témoins) DDE médiane colostrum =80 ng/g (témoins)		Âge gestationnel, poids de naissance, IMC avant la grossesse, âge maternel, parité, antécédents paternels, saison et lieu de naissance	Cryptorchidie naissance DDE lait>med OR=2,16 [0,94-4,98] 3 mois DDE lait>med OR=1,16 [0,35-3,38] Pas de différence de concentrations dans le sang de cordon entre cas et témoins

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Carmichael et coll., 2010 Etats-Unis Cas-témoins nichée dans une cohorte 2003	28 nouveau-nés mâles	20 cas d'hypospadias (sur 63 identifiés dans la cohorte)	Dosage de HCB, p,p'-DDT, p,p'-DDE dans le sang maternel en milieu de grossesse HCB médiane=4,9 ng/g lipides DDT médiane=2,2 ng/g lipides DDE médiane=169 ng/g lipides chez les témoins	décali de traitement de l'échantillon, race	Hypospadias HCB pour 1 ng/g OR=0,95 [0,79-1,13] DDT pour 1 ng/g OR=1,00 [0,99-1,01] DDE pour 10 ng/g OR=1,00 [0,95-1,00]	
Giordano et coll., 2010 Italie Cas-témoins 2005-2007	80 enfants mâles de 24 mois (témoins)	80 cas d'hypospadias (nécessitant chirurgie)	Questionnaire sur profession et alimentation Dosage de DDE, HCB dans le sang maternel (37 cas, 21 témoins) DDE moyenne (ng/g de lipide)=0,96±0,56 (témoins) HCB moyenne (ng/g de lipide)=0,14±0,06 (témoins)	Lipides dans le sérum, âge de la mère, durée de l'allaitement maternelle	Hypospadias HCB > médiane OR=5,50 [1,24-24,31] et relation dose-réponse DDE > médiane OR=1,81 [0,47-6,91]	
Ren et coll., 2011 Chine Cas-témoins 2005-2007	50 nouveau-nés sans malformations (témoins) apparés sur sexe, région, date de conception, 4 régions rurales de Chine	80 cas d'anomalies du tube neural (registre)	Dosage de DDT, DDE, $\alpha$ -, $\beta$ - et $\gamma$ -HCH, $\alpha$ -endosulfan, HCB dans le placenta Niveaux chez témoins p,p' DDE médiane (ng/g lipides)=51 o,p' DDE médiane=0,72 $\alpha$ -HCH médiane=0,96	Profession, âge, niveau d'études, parité, région, supplémentation acide folique, tabac passif, fièvre, saison de conception, sexe	Anomalies du tube neural o,p'-DDT > médiane OR=5,19 [1,7-15,8] $\alpha$ -HCH > médiane OR=3,89 [1,3-11,9] $\gamma$ -HCH > médiane OR=11,75 [3,0-46,9] $\alpha$ -endosulfan > médiane OR=3,26 [1,1-9,7]	

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>DURÉE DE GESTATION, CROISSANCE FŒTALE</b>						
Longnecker et coll., 2001 États-Unis Transversale 1959-1968	US Collaborative <i>Perinatal Project</i> (CPP) 44 000 enfants nés entre 1959 et 1968 2 380 enfants avec données complètes	361 prématurés et 221 retards de croissance intra-utérins (SGA)	Prélèvement de sang pendant la grossesse Biomarqueur sérique DDE, p,p'-DDE médiane : 25 µg/l		Centre, sexe, consommation tabac, taille et IMC mère, gain de poids pendant la grossesse, âge et CSP maternels, parité, suivi de grossesse, lipides sanguins	Relation avec poids de naissance <2 500 g (selon quintiles) : <15 µg/l OR=1 ; 15-29 µg/l OR= 2,0 30-44 µg/l OR=2,3 ; 45-59 µg/l OR=2,9 ; >60 µg/l OR=4,1 <b>p&lt;0,0001</b> Relation avec retard de croissance (selon quintiles) : OR 1 ; 1,9 ; 1,7 ; 1,6 ; 2,6 ; <b>p=0,04</b> Relation avec prématurité (selon quintiles) : OR 1 ; 1,5 ; 1,6 ; 2,5 ; 3,1 ; <b>p&lt;0,0001</b> Tendances significatives
Khanjani et Sim, 2006 Australie Transversale 1990-	Échantillon aléatoire de 815 femmes allaitantes, primipares, naissances uniques	49 prématurés et 113 retards de croissance intra-utérins	Dosage DDT, DDE dans le lait maternel, 6-12 semaines postpartum		Âge de la mère, poids, niveau d'études, tabagisme et consommation d'alcool pendant la grossesse	Pas d'association avec la prématurité (DDE) Faible RR=1,0 Moyen RR= 0,85 [0,39-1,84] Élevé RR=1,03 [0,46-2,29] Pas d'association avec un retard de croissance (DDE) Faible RR=1,0 Moyen RR=1,21 [0,73-2,00] Élevé RR=0,79 [0,45-1,39]
Sagiv et coll., 2007 États-Unis Transversale 1993-1998	Population vivant près d'un site pollué par des PCBs 722 enfants nés entre 1993 et 1998	Poids de naissance, taille, périmètre crânien	Dosage du DDE et HCB dans le sang de cordon Niveaux médians : p,p'-DDE=0,30 ng/g lipides HCB=0,023ng/g lipides		Âge gestationnel, sexe, année de naissance et (pour la mère) âge, race, parité, taille, IMC avant la grossesse, tabagisme, consommation de poissons locaux	Pas d'association avec le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Wolff et coll., 2007 États-Unis Cohorte prospective Children's Environmental Health Study 1998-2002	404 paires mère-enfant de l'hôpital Mount Sinai (New York)	Poids et taille à la naissance, périmètre crânien, durée de la grossesse	Questionnaire + dosage sanguin de DDE (n=194) DDE médiane=0,64 µg/l	Exposition au DDE	Âge maternel, ethnicité, IMC maternel, prise de poids pendant la grossesse, sexe, âge gestationnel	Association entre DDE élevé et diminution du poids de naissance (-98 g/ log10 DDE, p=0,096) et du périmètre crânien (-0,54 g/log10 DDE, <b>p=0,030</b> ) Pas d'association avec la taille, l'index pondéral ou la durée de gestation
<b>NEURODÉVELOPPEMENT</b>						
Roberts et coll., 2007 États-Unis Cas-témoins	269 746 naissances vivantes uniques entre 1996 et 1998 enregistrées par le California Center for Health Statistics groupe témoin : 15 nouveau-nés vivants, à terme et de poids normal appariés à chaque cas sur date de conception (n=6 975)	465 enfants avec troubles autistiques (autism spectrum disorders - ASD) Source : California Department of Developmental Services	Exposition de proximité estimée par géocodage (résidence de la mère) et reliée aux différents stades de gestation avec quantités estimées Source : California Department of Pesticide Regulation	Exposition aux pesticides utilisés en zone agricole en Californie (1995-1999) 54 pesticides dont organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, thiocarbamates	Niveau d'études de la mère, ethnicité, région de diagnostic	ASD est associé à une proximité résidentielle d'une zone agricole (organochlorés) de la mère pendant la période d'embryogenèse du système nerveux central (une à 8 semaines de grossesse) Pour une mère habitant à 500 mètres de la zone d'épandage et pour la plus forte dose d'organochlorés : <b>OR=6,1 [2,4-15,3]</b> Le risque d'ASD augmente avec la quantité d'organochlorés épandus et décroît avec la distance résidence-champs
Sagiv et coll., 2008 États-Unis Cohorte prospective 1993-1998	Population vivant près d'un site pollué par des PCBs ; 542 enfants nés entre 1993 et 1998	Évaluation par les Neonatal Behavioral Assessment Scales (NBAS) à la naissance et à 2 semaines de vie Mesure de comportement des enfants : attention, régulation de son état émotionnel, fonction motrice	Dosage du p,p'-DDE dans le sang de cordon Médiane 0,30 ng/g lipides		Âge de l'enfant, année de naissance, délai dernière prise de nourriture, examenateur, âge maternel, tabagisme, éducation, statut marital, allaitement, parité, revenu, risque obstétrique	Association inverse avec les mesures de l'attention (tendance mais pas significative) Association avec les items de régulation émotionnelle : <i>consolability, self quieting</i> (tendance à la limite de la significativité), irritabilité (tendance significative p=0,03) Pas d'association cohérente avec les mesures de motricité

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Torres-Sanchez et coll., 2007 Mexique Cohorte prospective 2001-2005	Cohorte de femmes de l'État de Morelos, incluses au moment de la visite prénuptiale (n=772)	Évaluation du neuro-développement des enfants à 1, 3, 6 et 12 mois par les <i>Bayley Scales of Infant Development</i> (BSID-II), 244 enfants suivis	Dosage du p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel avant la grossesse et chaque trimestre de la grossesse Moyenne géométrique DDE 3e trimestre=7,8 µg/l	Zone de résidence où le DDT a été utilisé jusqu'en 1998 pour combattre la malaria	Poids de naissance, âge à l'évaluation, allaitement maternel, et score HOME ( <i>Home Observation for Measurement of the Environment</i> ) à six mois	Développement psychomoteur À 12 mois, association avec la concentration de DDE au 1er trimestre ( <b>p=0,02</b> ) (NS au 2e et 3e trimestre) Développement cognitif Pas d'association
Torres-Sanchez et coll., 2009 Mexique Cohorte prospective 2001-2005 (suivi de Torres-Sanchez, 2007)	Cohorte de femmes de l'État de Morelos, incluses au moment de la visite prénuptiale (n=772)	Évaluation du neuro-développement des enfants à 12, 18, 24 et 30 mois (270 enfants) Outils : <i>Bayley Scales of Infant Development</i> (BSID-II)	Dosage du p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel chaque trimestre de la grossesse		Poids de naissance, sexe, âge à l'évaluation, âge de la mère, allaitement maternel, périmètre crânien et taille à l'évaluation, score HOME et QI maternel	Développement psychomoteur Pas d'association avec exposition prénatale au DDE au-delà de 12 mois Développement cognitif Pas d'association
Dallaire et coll., 2012 France Cohorte prospective 2005-2007	Suivi d'un sous-groupe d'enfants (n=153) d'une cohorte mère-enfant (n=1 068) en Guadeloupe	Évaluation à 7 mois du développement cognitif ( <i>Fagan test</i> ) et moteur ( <i>Brunet-Lézine</i> )	Dosage du chlordécone dans le sang de cordon (3 catégories : ≤LD, ≤médiane, >médiane) Dosage dans le lait maternel Estimation apports alimentaires en chlordécone		IMC maternel, infections vaginales et prise de médicaments pendant la grossesse, concentrations de DHA, score HOME, sexe	Diminution des scores de préférence pour la nouveauté ( <b>p=0,02</b> ) et motricité fine ( <b>p&lt;0,01</b> ) avec des niveaux croissants d'exposition prénatale au chlordécone Association marginale ( <b>p=0,07</b> ) entre apports alimentaires estimés et diminution des scores de développement cognitif

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
<b>CROISSANCE POSTNATALE</b>						
Giaden et coll., 2000	Population générale 594 enfants nés entre 1978 et 1982 du Nord	Mesure du poids et stade pubertaire annuellement jusqu'à 10-15 ans	Dosage du p,p'-DDE dans prélèvements (lait et sang maternel, sang cordon et placenta) et construction d'index d'exposition prénatale et par allaitement		Âge enfant, poids maternel, race, allaitement	Les fils de mères ayant des concentrations de DDE >4 ppm lipidés sont 6,3 cm plus grands et 6,9 kg plus lourds à la puberté que les fils de mères ayant des concentrations de 0 à 1 ppm Pas d'effet de l'exposition par allaitement, pas d'effet chez les filles
Karmaus et coll., 2002	Population générale 343 enfants vus en 1995, 1996 et 1997	Mesures taille et poids à l'âge de 8 ans, 9 et 10 ans Collecte rétrospective Mesures depuis la naissance	Dosage du DDE dans le sang à l'âge de 8 ans		Âge maternel, niveau d'études, taille (père, mère), tabac, allaitement, âge enfant, poids et rang de naissance, IMC au dernier examen	Diminution de 1,8 cm ( <b>p=0,02</b> ) de la taille chez les filles appartenant au dernier quartile de concentration de DDE à l'âge de 8 ans (>0,44 µg/l) comparées au 1er quartile (<0,2 µg/l) Pas de lien chez les garçons Pas d'association à 9 et 10 ans
Giaden et coll., 2004	304 garçons nés entre 1961 et 1965 à Philadelphie	Paramètres anthropométriques : taille, poids, plis cutanés mesurés jusqu'à 20 ans (jusqu'à 6 fois)	Dosages de p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT dans le sang maternel pendant la grossesse p,p'-DDE médiane=5,7 µg/g p,p'- DDT médiane=1,9 µg/g o,p'-DDT médiane=0,14 µg/g lipides		Âge de l'enfant, rang de naissance, race, âge, taille et IMC maternels, allaitement, tabagisme, CSP	Pas d'association entre concentrations de DDE prénatal et paramètres anthropométriques
États-Unis, Philadelphie Cohorte prospective 1959-1966	(US Collaborative Perinatal Project)					

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Ribas-Fito et coll., 2006 Etats-Unis Cohorte prospective 1959-1966	1 712 enfants du <i>US Collaborative Perinatal Project</i> (CPP)	Taille à 1, 4 et 7 ans	Dosage du p,p'-DDE dans le sang maternel prélevé pendant la grossesse [p,p' DDE] médiane=24,4 µg/l [p,p' DDE] médiane=3 µg/g de lipide		Âge de l'enfant, sexe, race, âge, taille et IMC maternels, parité, tabagisme, CSP, centre, lipides	Diminution de la taille en fonction de l'exposition au DDE la plus élevée (>60 µg/l) <i>versus</i> la plus basse (<15 µg/l) à 1, 4 et 7 ans=2,21 cm ( <b>p&lt;0,05</b> ) Effets limités aux afro-américaines (plus exposées), pas de changement dans les classes inférieures d'exposition
Jusko et coll., 2006 Etats-Unis, Californie Cohorte prospective ( <i>Child Health and Development Study</i> ) 1964-1969	Échantillon de 399 enfants suivis depuis la naissance (nés entre 1964 et 1969)	Poids, taille, périmètre crânien à la naissance, âge gestationnel, paramètres anthropométriques à 5 ans	Dosages de p,p'-DDE, p,p'-DDT, o,p'-DDT dans le sang maternel pendant la grossesse Médianes : [p,p' DDE]=5,88 µg/g lipides [p,p' DDT]=1,6 µg/g lipides [o,p' DDT]=0,20 µg/g lipides		IMC maternel, taille, race, qualité du suivi prénatal	Augmentation (légère) de la durée de grossesse avec p,p'-DDT et o,p'-DDT Augmentation du périmètre crânien du 25e percentile au 75e percentile [p,p' DDE] à 5 ans : +2 mm ( <b>p &lt;0,05</b> ) Pas d'association avec les autres paramètres
Smink et coll., 2008 Espagne Cohorte prospective 1997	405 paires mère-enfant incluses en 1997 en cours de grossesse à Menorca, Espagne (prématurés exclus)	Taille et poids des enfants à 6,5 ans	Dosages du HCB, p,p'-DDE, p,p'-DDT dans le sang du cordon Médianes : [HCB]=0,68 µg/l [p,p' DDE]=1,03 µg/l [p,p' DDT]=0,08 µg/l		Âge de la mère, taille, surpoids ou obésité avant la grossesse, éducation, parité, sexe et âge de l'enfant	Association entre exposition prénatale au HCB et surpoids et obésité à 6,5 ans Surpoids <b>OR=1,69 [1,05-2,72]</b> Obésité <b>OR=2,02 [1,06-3,85]</b> et prise en compte des autres organochlorés

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Verhulst et coll., 2009 Belgique Cohorte prospective 2002-2004	138 enfants nés à terme entre 2002 et 2004 à Anvers ou en Flandre rurale	Poids et taille à la naissance et 12, 18, 24, 30 et 36 mois	Dosage du DDE et du HCB dans le sang de cordon Moyennes : [DDE]=0,212 µg/g lipides [HCB]=0,034 µg/g lipides		Âge de l'enfant, poids de naissance, tabagisme et interactions	Interaction entre DDE, âge de l'enfant et tabagisme Association entre exposition intra-utérine au DDE et légère augmentation IMC à 3 ans (mères non fumeuses)
Cupul-Uicab et coll., 2010 Mexique Cohorte prospective 2002-2003	788 pères mère-enfant (mâles), enfants nés en 2002-2003 au Chiapas	Poids et taille mesurés jusqu'en 2004-2005 (suivi moyen 18 mois)	Dosage de p,p'-DDE et p,p'-DDT dans le sang maternel prélevé postpartum Médiane : DDE=2,7 µg/g lipides DDT=0,3 µg/g lipides	Exposition environnementale Région du Chiapas ou DDT utilisé récemment	Hôpital de naissance, résidence rurale, niveau études mère, IMC avant la grossesse, tabac pendant la grossesse, âge gestationnel	Pas d'association entre taille, poids, IMC et exposition prénatale à des concentrations élevées de p,p' DDE (>9,0 µg/g lipides) versus moins élevées (<3,0 µg/g lipides)
Mendez et coll., 2011 Espagne Cohorte prospective INMA 2004-2006	518 pères mère-enfant recrutées en 2004-2006	Croissance rapide dans les 6 premiers mois et IMC à 14 mois	Dosage de DDT, DDE, HCB et β-HCH dans le sang maternel pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse DDE=0,125 µg/g lipides HCB=0,023 µg/g β-HCH=0,018 µg/g (enfant croissance lente) DDE=0,136 µg/g de lipides HCB=0,026 µg/g β-HCH=0,020 µg/g (enfant croissance rapide)		Âge à l'évaluation, âge gestationnel, âge allaitement à 6 mois, rang de naissance, tabagisme maternel, éducation et âge maternel	Association entre croissance rapide et concentration de DDE supérieure au 1 <sup>er</sup> quartile (mères poids normal) <b>RR (quartile le plus élevé)=2,47</b> [1,22-5,00] Pas d'association pour les mères obèses Association entre augmentation de l'IMC à 14 mois et [DDE] Pas d'association avec HCB ou β-HCH

Étude Pays Type d'étude	Population	Cas	Méthode d'évaluation de l'exposition	Nature de l'exposition	Ajustement	Principaux résultats (RR, IC 95 %)
Valvi et coll., 2012 Espagne Cohorte prospective 1997-1998	344 paires mère-enfant incluses en prénatal entre 1997 et 1998 à Menorca, Espagne	Poids, taille jusqu'à l'âge de 6,5 ans Surpoids à 6,5 ans (IMC>85e percentile, référence OMS)	Dosage de DDE et DDT dans le sang de cordon Questionnaire sur alimentation enfants (apports en graisses) DDE moyenne G=1,06 µg/l DDT moyenne G=0,08 µg/l		Poids de naissance, parité, IMC de la mère avant la grossesse, éducation et classe sociale, tabagisme pendant la grossesse, âge à l'accouchement, allaitement	Augmentation du risque de surpoids dans le 2nd tertile d'exposition au DDE [0,7-1,5 µg/l] : <b>RR=1,67 [1,10-2,55]</b> comparé au 1er tertile (<0,7 µg/l) Association plus forte avec le DDE chez les filles Association avec le DDT chez les garçons uniquement, et chez les enfants avec une alimentation riche en graisses

<sup>a</sup> AGD1 : Anterior base of penis anus ; <sup>b</sup> AGD2 : Posterior base of penis anus ; <sup>c</sup> ASD : Posterior of scrotum anus ; <sup>d</sup> PW : penis width ; <sup>e</sup> PL : penis length

OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IMC : indice de masse corporelle

# 19

## Cancers de l'enfant

Entre 2000 et 2004, l'incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine mesurée par les registres pédiatriques nationaux était estimée à 157 cas par million chez les enfants de moins de 15 ans, avec un *sex-ratio* H/F de 1,2 (Lacour et coll., 2010). Cette incidence est tout à fait comparable à celle rapportée dans les autres registres occidentaux. Les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29 %, en particulier les leucémies aiguës lymphoïdes les plus fréquentes et les leucémies aiguës myéloïdes), les tumeurs du système nerveux central (23 %), les lymphomes (12 %) et les neuroblastomes (8 %). Près de 50 % des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans, l'incidence la plus élevée se situant au cours de la première année de vie.

### Étiologie et facteurs de risque

Peu de facteurs de risque des cancers de l'enfant ont été identifiés. Les facteurs génétiques connus sont à l'origine d'un petit nombre de cas. Certains cancers sont héréditaires (comme le syndrome de Li-Fraumeni) ou favorisés par des affections héréditaires (comme la neurofibromatose de von Recklinghausen) et par la trisomie 21. Il est admis que l'exposition aux radiations ionisantes à forte dose augmente le risque de leucémie ( survivants de Hiroshima et Nagasaki) ou de cancers de la thyroïde (après l'accident nucléaire de Tchernobyl). Certains facteurs infectieux comme les infections virales (Epstein-Barr, herpès HHV-8) sont à l'origine de certains cancers de l'enfant comme les lymphomes ou les maladies de Kaposi (Clavel, 2007). D'autres facteurs de risque ont fait l'objet d'un grand nombre d'études comme l'exposition aux radiations ionisantes d'origine médicale, l'exposition aux rayonnements non ionisants, aux pesticides, à la fumée de tabac, aux polluants benzéniques, aux composés alimentaires N-nitrosés sans que ces associations puissent être considérées comme établies à ce jour (Baldwin et Preston-Martin, 2004 ; Belson et coll., 2007 ; Clavel, 2007).

### Exposition aux pesticides et cancers chez l'enfant

La littérature sur les liens entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer de l'enfant a fait l'objet de plusieurs méta-analyses parues récemment

(Wigle et coll., 2009 ; Turner et coll., 2010 ; Van Maele-Fabry et coll., 2010 et 2011 ; Bailey et coll., 2011 ; Vinson et coll., 2011). Compte-tenu du grand nombre d'études sur le sujet, c'est principalement le risque de leucémie qui a fait l'objet de ces synthèses, en relation avec les expositions professionnelles des parents (Wigle et coll., 2009 ; Van Maele-Fabry et coll., 2010), ou avec les expositions au domicile (Turner et coll., 2010 ; Van Maele-Fabry et coll., 2011b), qu'elles résultent ou non d'un usage familial (Bailey et coll., 2011).

## **Leucémie de l'enfant**

### ***Exposition professionnelle des parents***

La méta-analyse de Wigle et coll. publiée en 2009 porte sur 31 études conduites entre 1950 et 2009, dont 5 études de cohortes qui évaluaient l'incidence de cancer chez des enfants d'agriculteurs et 26 études cas-témoins évaluant de façon rétrospective l'exposition parentale aux pesticides rapportée, dans la mesure du possible, à différentes périodes clés : avant la conception, pendant la grossesse, pendant l'enfance (tableau 19.I). Globalement, cette analyse ne conclut pas à une augmentation significative du risque de leucémie en lien avec l'exposition professionnelle du père aux pesticides (OR=1,09 ; IC 95 % [0,88-1,34]), mais cette analyse montre un degré d'hétérogénéité important. En revanche, le risque de leucémie est multiplié par deux lors d'une exposition professionnelle maternelle aux pesticides en période prénatale (OR=2,09 ; IC 95 % [1,51-2,88]), et plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'insecticides (OR=2,72 ; IC 95 % [1,47-5,04]) ou d'herbicides (OR=3,62 ; IC 95 % [1,28-10,3]). Ces excès de risque restent stables quelles que soient les analyses de sensibilité effectuées.

La méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. publiée en 2010 avec des critères de sélection légèrement différents de ceux de Wigle et coll. (25 études publiées entre 1985 et 2008), arrive à des conclusions très proches : pas d'association avec l'exposition professionnelle du père globalement (mais hétérogénéité forte), une augmentation du risque de leucémie de l'ordre de 60 % en présence d'une exposition professionnelle maternelle aux pesticides pendant la grossesse, en particulier aux insecticides, et plus particulièrement pour les leucémies aiguës myéloïdes avec une très faible hétérogénéité entre les études.

Les critères de sélection des études, les modes d'agrégation des types d'exposition et/ou des périodes concernées et la stratégie de synthèse utilisés dans l'étude de Vinson et coll. (2011) n'ont pas rendu possible l'analyse comparée des résultats de cette étude avec les autres méta-analyses publiées.

**Tableau 19.1 : Méta-analyses récentes réalisées sur le risque de cancer de l'enfant et l'exposition aux pesticides des parents**

Références	Nombre d'études/Années de publication des études	Type d'exposition	Population d'étude/Famille chimique/pathologie	Résultats mRR [IC 95 %]
<b>LEUCÉMIES</b>				
Wigle et coll., 2009	31 1950-2009	Exposition professionnelle	Pères	1,09 [0,88-1,34]
			Insecticides	<b>1,43 [1,06-1,92]</b>
			Herbicides	1,25 [0,94-1,66]
			Mères	<b>2,09 [1,51-2,88]</b>
			Insecticide	<b>2,72 [1,47-5,04]</b>
Van Maele-Fabry et coll., 2010	25 1985- 2008	Exposition professionnelle	Pères	1,14 [0,76-1,69]
			Leucémies aiguës myéloïdes	0,73 [0,19-2,76]
			Mères	<b>1,62 [1,22-2,16]</b>
			Leucémies aiguës myéloïdes	<b>2,68 [1,06-6,78]</b>
Turner et coll., 2010	17 1950-2009	Exposition résidentielle	Pendant la grossesse	<b>1,54 [1,13-2,11]</b>
			Insecticides	<b>2,50 [1,80-2,32]</b>
			Herbicides	<b>1,61 [1,20-2,16]</b>
			Pendant l'enfance	<b>1,38 [1,12-1,70]</b>
			Insecticides	<b>1,61 [1,33-1,95]</b>
			Herbicides	0,96 [0,59-1,58]
Van Maele-Fabry et coll., 2011	13 1966-2009	Exposition résidentielle	Pendant la grossesse	<b>2,19 [1,92-2,50]</b>
			Pendant l'enfance	<b>1,65 [1,33-2,025]</b>
			Intérieur du domicile	<b>1,74 [1,45-2,09]</b>
			Extérieur du domicile	<b>1,47 [1,07-2,02]</b>
			Insecticides	<b>1,73 [1,33-2,26]</b>
			Herbicides	<b>1,53 [1,10-2,13]</b>
<b>TUMEURS CÉRÉBRALES</b>				
Van Maele-Fabry et coll., 2013	19 1974-2010	Exposition professionnelle	Parents	
			Cas-témoins Cohortes	<b>1,30 [1,1-1,53]</b> <b>1,53 [1,2-1,95]</b>

**Exposition résidentielle**

Turner et coll. (2010) ont conduit une méta-analyse des études existantes sur les relations entre l'exposition résidentielle aux pesticides et le risque de leucémie de l'enfant. L'exposition résidentielle incluait l'utilisation de pesticides au domicile (par la mère essentiellement), ou le traitement du domicile par des professionnels ; elle ne comprenait pas l'exposition liée à la proximité de champs agricoles. L'exposition était en général associée à une période : pré-conceptionnelle, grossesse, enfance. Dix-sept études cas-témoins ont été identifiées entre 1950 et 2009, 6 étaient des études hospitalières, 10 des études à base populationnelle. Une augmentation de 54 % du risque de leucémie (OR=1,54 ; IC 95 % [1,13-2,11]) est estimée suite à une exposition aux pesticides pendant la grossesse, en particulier insecticides et herbicides. Un accroissement du risque de leucémie chez l'enfant est également associé à l'exposition pendant l'enfance aux pesticides en général (OR=1,38 ;

IC 95 % [1,12-1,70]), ou aux insecticides en particulier (OR=1,61 ; IC 95 % [1,33-1,95]). Il faut noter un niveau d'hétérogénéité élevé lors de l'analyse des expositions pendant la grossesse, qui est réduit lorsque le type de pesticides ou le type de leucémie est pris en compte (risque plus élevé pour les leucémies aiguës lymphoïdes), alors que les études portant sur les risques liés aux expositions pendant l'enfance montrent une bonne homogénéité.

Van Maele-Fabry et coll. (2011) ont pris en compte 13 études parues entre 1966 et 2009. Cette méta-analyse conclut également à un excès de risque en cas d'exposition résidentielle pendant la grossesse (OR=2,19 ; IC 95 % [1,92-2,50]) ou pendant l'enfance (OR=1,65 ; IC 95 % [1,33-2,05]), en particulier lors d'une exposition à l'intérieur du domicile, à des insecticides, et avec des niveaux d'hétérogénéité tout à fait acceptables.

L'étude de Bailey et coll. (2011) n'a pas été incluse dans les synthèses précédentes. Il s'agit d'une étude cas-témoins australienne (388 cas, 870 témoins) portant spécifiquement sur le risque de leucémie aiguë lymphoïde de l'enfant en lien avec les traitements du domicile par des professionnels, contre les termites, insectes, rongeurs ou oiseaux. À l'issue de leur étude, les auteurs ont conduit une méta-analyse regroupant leurs résultats avec ceux de 5 études cas-témoins portant sur les mêmes relations, parues entre 1966 et 2009. L'analyse conjointe conduit à estimer un accroissement de l'ordre de 37 % ([0 %-88 %]) du risque de leucémie aiguë lymphoïde en cas de traitement du domicile par des professionnels pendant la grossesse, avec une hétérogénéité modérée entre les études ( $I^2=45,3$  %). Des relations sont également suggérées en cas d'exposition de l'enfant au cours des premières années de vie, mais les résultats des études sont considérés comme trop hétérogènes pour en tirer une conclusion ferme sur une vulnérabilité particulière liée à cette période.

En résumé, d'après des méta-analyses récentes, le risque de leucémie (leucémie aiguë myéloïde ou leucémie aiguë lymphoïde) chez l'enfant est augmenté lors d'une exposition professionnelle ou résidentielle maternelle aux pesticides (insecticides ou herbicides) pendant la grossesse. L'exposition pendant l'enfance aux pesticides en général ou aux insecticides en particulier est également associée à un accroissement du risque de leucémie.

### **Tumeurs cérébrales de l'enfant**

Le rôle de l'exposition professionnelle du père ou de la mère à des pesticides sur le risque de tumeurs cérébrales de l'enfant a été évalué par Van Maele-Fabry et coll. (2013) dans une méta-analyse de 19 études (dont 5 études de cohorte) publiées entre 1974 et 2010. Cette synthèse conclut à une augmentation du risque en lien avec une exposition professionnelle de la mère, mais également

du père, comparable dans les études cas-témoins (30 % [10 %-52 %]) et dans les études de cohorte (53 % [20 %-95 %]), principalement au cours de la période prénatale, et en lien avec les tumeurs astrogliales, et avec une bonne homogénéité entre les études.

En résumé, d'après une méta-analyse très récente, le risque de tumeurs cérébrales chez l'enfant est augmenté en lien avec l'exposition paternelle et maternelle pendant la période prénatale.

**En conclusion**, plusieurs méta-analyses récentes concluent à une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant lors d'une exposition professionnelle ou domestique de la mère aux pesticides pendant la grossesse. L'exposition résidentielle aux pesticides pendant la grossesse, en particulier aux insecticides, a également été associée à une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant dans plusieurs méta-analyses. Le risque de tumeurs cérébrales chez l'enfant est également augmenté lors d'une exposition professionnelle maternelle ou paternelle aux pesticides en période prénatale. Ces résultats sont fondés sur un grand nombre d'études conduites dans des circonstances d'exposition variées (professionnelle, domestique) et des pays différents, qui malgré tout montrent des résultats assez homogènes.

Des conclusions fermes quant à la responsabilité de certains pesticides sont cependant difficiles à établir car la plupart des résultats épidémiologiques ont été obtenus et analysés à partir d'une mesure rétrospective de l'exposition, souvent rapportée par le sujet lui-même (la mère le plus souvent), et avec peu de précisions sur les usages de pesticides ou sur les classes de produits utilisés. Pour aller plus loin dans l'étude de ces relations, de nouveaux types d'étude seraient nécessaires, en particulier des études de cohorte analysant l'incidence des cancers chez les enfants des familles dans des cohortes de professionnels (par exemple l'AHS) ou la mise en commun de cohortes généralistes (comme le prévoit l'*International Childhood Cancer Consortium* (I4C), Brown et coll., 2007) afin d'obtenir des effectifs très importants et ainsi augmenter la puissance des analyses. En parallèle, des études cas-témoins prenant en compte le type histologique de cancer et incluant la mesure de biomarqueurs intermédiaires d'effets (translocations chromosomiques, mutations...) en lien avec l'exposition aux pesticides permettraient également des avancées. Des études expérimentales chez l'animal portant sur l'impact d'une exposition aux pesticides pendant la phase de gestation et /ou lactation sur les grandes fonctions physiologiques (hématopoïèse, immunité système nerveux central) dans la descendance pourraient apporter des arguments en faveur ou non d'une relation de causalité entre l'exposition maternelle et les perturbations de santé dans la descendance (Demur et coll., 2013 ; Mansour et coll., 2013). Ces résultats apporteraient des précisions nécessaires sur ces relations, dont la portée est potentiellement très importante.

## BIBLIOGRAPHIE

- BALDWIN RT, PRESTON-MARTIN S. Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, **199** : 118-131
- BAILEY HD, ARMSTRONG BK, DE KLERK NH, FRITSCHI L, ATTIA J, et coll. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011, **129** : 1678-1688
- BELSON M, KINGSLEY B, HOLMES A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 138-145
- BROWN RC, DWYER T, KASTEN C, KROTOSKI D, LI Z et coll. Cohort Profile : The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Epidemiol* 2007, **36** : 724-730
- CLAVEL J. Epidémiologie des cancers de l'enfant. *Rev Prat* 2007, **57** : 1061, 1064, 1067-9
- DEMUR C, METAIS B, CANLET C, TREMBLAY-FRANCO M, GAUTIER R et coll. Dietary exposure to a low dose of pesticides alone or as a mixture: the biological metabolic fingerprint and impact on hematopoiesis. *Toxicology* 2013, Mars 22. [Epub ahead of print]
- LACOUR B, GUYOT-GOUBIN A, GUISSOU S, BELLEC S, DÉSANDES E, CLAVEL J. Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004. *BEH* 2010, **49-50**
- MANSOUR S, GAMET-PAYRASTRE L, MOHAMED D, GAD M. Ameliorative effect of vitamin E to mice dams and their pups following exposure of mothers to atrazine during gestation and lactation periods. *ScienceJet* 2013, **2** : 32
- TURNER MC, WIGLE DT, KREWSKI D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 33-41
- VAN MAELE-FABRY G, LANTIN AC, HOET P, LISON D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 787-809
- VAN MAELE-FABRY G, LANTIN AC, HOET P, LISON D. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2011, **37** : 280-291
- VAN MAELE-FABRY G, HOET P, LISON D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in childhood and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2013, **56** : 19-31
- VINSON F, MERHI M, BALDI I, RAYNAL H, GAMET-PAYRASTRE L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2011, **68** : 694-702
- WIGLE DT, TURNER MC, KREWSKI D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1505-1513

**III**

**T**oxicologie



Les mécanismes par lesquels les pesticides exercent leur toxicité sont multiples. Cette partie est consacrée à la présentation des mécanismes moléculaires et cellulaires et des hypothèses mécanistiques par lesquels certaines substances actives pourraient être impliquées dans la survenue de quelques pathologies (analysées dans la partie Épidémiologie).

La toxicité peut être liée paradoxalement aux mécanismes adaptatifs mis en place par les organismes pour éliminer les xénobiotiques. Un premier chapitre évoque les voies de métabolisme et de détoxification, qui peuvent parfois conduire à des intermédiaires métabolites très toxiques. L'activité des cytochromes P450 peut générer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) capables d'activer certaines voies de signalisation cellulaire ou de former des adduits à des macromolécules et exercer ainsi un effet toxique pour la cellule. L'effet des pesticides peut également s'exprimer à travers des dysfonctionnements de réseaux de gènes, impliqués dans la prolifération, la différenciation cellulaire, l'homéostasie et le développement. Ces dysfonctionnements sont présentés dans les chapitres consacrés aux diverses pathologies (cancers et pathologies hématopoïétiques).

Les effets neurotoxiques de certains pesticides sont rapportés pour la maladie de Parkinson et les maladies neurodégénératives. Ces effets sont parfois reliés aux propriétés insecticides ciblant le système nerveux central des insectes et qui peuvent expliquer leur nocivité chez l'homme. Le modèle de la roténone et celui du paraquat permettent de discuter les mécanismes de toxicité intracellulaire des pesticides pour lesquels la production de DRO est évoquée. La mitochondrie apparaît être la cible de choix des insecticides. Le chapitre présente plusieurs hypothèses aux niveaux moléculaires et cellulaires compatibles avec les effets observés. Cette partie rapporte également le rôle des polymorphismes génétiques qui pourraient augmenter la susceptibilité à certains pesticides.

Pour évoquer les mécanismes d'action potentiels des pesticides dans le syndrome métabolique ou le diabète de type 2, où peu de données sont disponibles, un chapitre fait référence aux travaux récents menés avec d'autres types de polluants comme la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) ou le bisphénol A (BPA), qui sont susceptibles d'agir *via* les mêmes voies de signalisation (notamment celles impliquant certains récepteurs nucléaires comme ceux des œstrogènes et des androgènes).

Les populations sont exposées à de multiples pesticides et autres substances. La question de l'effet des mélanges est donc primordiale. Un chapitre est consacré à cette question et présente quelques exemples des différents types d'effets : additifs, synergiques, potentialisateurs ou encore antagonistes à travers les résultats d'études *in vitro* et *in vivo*. Cependant, il est clair que les travaux dans ce domaine sont, à ce jour, insuffisants pour rendre compte de l'exposition tant des professionnels exposés aux pesticides ainsi que de la population générale.



# 20

## Toxicocinétique et métabolisme

La toxicocinétique inclut les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques. Elle permet de déterminer la quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (composé initial ou métabolites) elle y parvient. La toxicodynamie examine plus particulièrement l'interaction du xénobiotique avec sa cible et l'effet toxique que cela produit. L'effet toxique sera d'autant plus important que la forme toxique d'un xénobiotique est capable d'atteindre la cible et que cette dernière est sensible à l'agent exogène. De ce fait, la toxicocinétique est un élément critique de la caractérisation du danger d'une substance chimique.

Pour comprendre le mécanisme d'action des xénobiotiques, il est nécessaire de tenir compte des voies de métabolisme et de détoxication, qui paradoxalement peuvent conduire à des intermédiaires métabolites très toxiques. La toxicité d'un composé sera donc dépendante de son mode d'absorption, mais également de son métabolisme.

### Absorption et distribution

Selon les propriétés physicochimiques (masse moléculaire, degré d'ionisation, réactivité, solubilité) et les sources d'exposition, les xénobiotiques peuvent être absorbés de différentes façons (voie cutanée, orale, pulmonaire...) et distribués dans différents tissus de manière active ou passive. Des différences existent selon la nature de la barrière à franchir (peau, poumon, paroi intestinale...) et la taille des molécules, les petites molécules pouvant franchir une ou plusieurs membranes de manière passive. Les substances lipophiles peuvent plus facilement traverser une membrane dont les constituants sont des lipides alors que les substances ionisées seront arrêtées sauf au niveau des pores membranaires pour les plus petites molécules. La membrane des cellules constitue ainsi une barrière efficace protégeant les cellules contre des xénobiotiques hydrosolubles. À l'inverse, les molécules hydrophobes peuvent s'accumuler et atteindre un seuil de toxicité. La relation entre la dose externe et la dose interne dépend essentiellement du niveau d'absorption, lui-même affecté par le caractère lipophile de la substance ou encore de l'efficacité des systèmes

de pompes à efflux. En effet, au cours de leur évolution, les organismes ont développé des systèmes limitant l'accumulation des xénobiotiques : il s'agit en particulier de transporteurs membranaires permettant une sortie rapide des molécules indésirables et également des systèmes de détoxification.

La distribution tissulaire est le processus par lequel une substance absorbée (ou ses métabolites, voir paragraphe suivant) se répartissent dans les différents organes et tissus. Comme pour l'absorption, les mécanismes de diffusion dépendent en premier lieu des propriétés physico-chimiques des substances.

Notons que si le composé est absorbé par voie orale, il passera directement dans le foie par le système porte et sera alors distribué dans tout l'organisme (premier passage hépatique) ; s'il est inhalé (voie pulmonaire), il sera distribué dans l'organisme avant d'avoir atteint le foie.

L'élimination des substances non ionisées lipophiles (qui sont facilement absorbées et distribuées) implique l'intervention des systèmes de détoxification pour être rendues hydrosolubles et ainsi excrétées par les voies biliaire et urinaire. Ce processus de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques implique de nombreux systèmes enzymatiques. Il est classiquement séparé en deux phases. Au cours de la première, le xénobiotique lipophile est oxydé, réduit ou hydrolysé puis il est, au cours de la deuxième phase, conjugué à un groupement sulfate ou acétate au glutathion ou à un acide aminé.

## Métabolisme des xénobiotiques

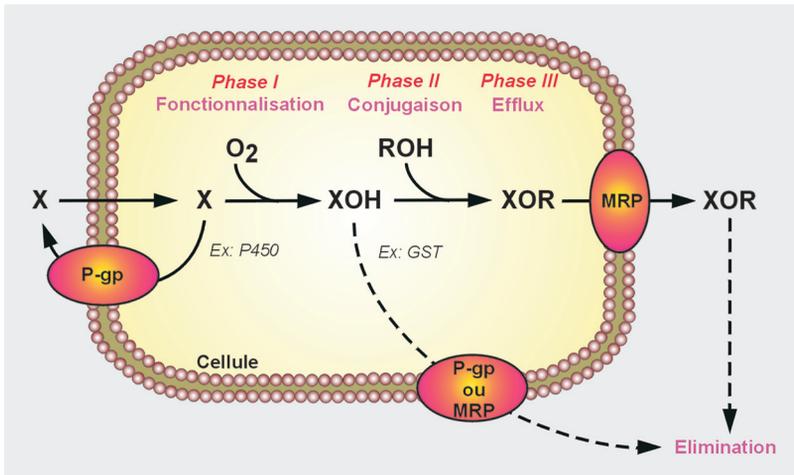
Lorsqu'un xénobiotique pénètre dans une cellule, il est rapidement pris en charge par des transporteurs membranaires, des pompes d'efflux qui vont l'exporter directement à l'extérieur de la cellule, ou par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) (figure 20.1).

Les EMX vont quant à elles généralement modifier le composé de façon à le rendre moins actif et exportable hors de la cellule. Ces enzymes du métabolisme des xénobiotiques représentent un système complexe essentiel à la protection de l'organisme. Possédant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination de composés potentiellement toxiques, toute altération de leur régulation, expression et/ou de leur activité peut engendrer des conséquences néfastes à l'échelle de l'organisme.

La première étape ou phase de fonctionnalisation met en jeu souvent les cytochromes P450 (CYPs), notamment ceux appartenant aux familles 1, 2 et 3 (Guengerich, 2008). Cette phase I consiste en une activation métabolique qui conduit à la formation d'intermédiaires électrophiles hautement réactifs qui seront alors pris en charge par les enzymes de la phase II (enzymes de conjugaison ou transférases comme la glutathion-S- ou glucuro-transférase),

capables de greffer des résidus hydrophiles et de les transformer en composé inactif facilement excrété par la cellule.

Cette excrétion des xénobiotiques à l'extérieur de la cellule, implique des protéines de transport ou d'efflux de phase III (P-glycoprotéine et les *Multidrug Resistance-associated Proteins*-MRP).



**Figure 20.1 : Métabolisme des xénobiotiques**

MRP : *Multidrug Resistance-associated Proteins* ; P-gp : P-glycoprotéine

## Régulation du métabolisme des xénobiotiques

La régulation des EMX, et plus particulièrement celle des CYPs constitue un paramètre capital de l'élimination et de l'innocuité des molécules chimiques formées après métabolisation des xénobiotiques. L'expression de ces enzymes membranaires localisées dans le réticulum endoplasmique est inductible. Elle dépend généralement de la liaison des composés à des récepteurs et constitue la première étape nécessaire à l'adaptabilité de la cellule, entraînant la transcription des enzymes de phase I et de II, ainsi que des transporteurs de la phase III. L'induction, activation ou inhibition des différentes formes de CYP peut se traduire par une modification des taux de synthèse des hormones lorsqu'elles sont prises en charge par ces enzymes. Par exemple, l'atrazine est un inducteur du CYP2C19 (aromatase) favorisant une surproduction d'œstrogène et entraînant des effets féminisants (Holloway et coll., 2008). Par des effets anti-aromatase, d'autres pesticides (propiconazole, kétoconazole, tributylétain, organochlorés) perturbent la fonction androgénique.

Il existe un polymorphisme génétique important pour plusieurs CYP, en particulier les formes 2C9, 2C19 et 2D6, conduisant à des niveaux d'expression

enzymatiques très différents selon les individus (Guengerich, 2008). Ce polymorphisme se traduit par des différences interindividuelles de susceptibilité à l'action des toxiques (Hatagima, 2002).

Les enzymes de phase II peuvent être également induites ou inhibées par des xénobiotiques mais dans une moindre mesure que les cytochromes P450.

## Fixation aux différents récepteurs

Il faut distinguer un premier ensemble de récepteurs ayant pour fonction l'adaptation de l'organisme à l'afflux de xénobiotiques et dont l'activation est responsable de l'induction des systèmes enzymatiques d'élimination des xénobiotiques et un deuxième ensemble qui regroupe des récepteurs des composés endogènes comme les récepteurs hormonaux qui sont néanmoins susceptibles d'être modulés par des polluants comme les pesticides (figure 20.2).

Les récepteurs des xénobiotiques comprennent le AhR ou *Aryl hydrocarbon Receptor* (récepteur pour dioxine, hydrocarbures aromatiques) ; le PXR ou *Pregnane X Receptor* (récepteur pour pesticides, médicaments...) ; le CAR ou *Constitutive Androstane Receptor*. La fixation de xénobiotiques sur leurs récepteurs (PXR, CAR, AhR) déclenche la transduction d'un signal permettant l'induction d'enzymes et de transporteurs nécessaires à leur élimination, mais cette signalisation met également en jeu tous les processus nécessaires à l'adaptation d'une cellule face au stress. Dans ce sens, les récepteurs aux xénobiotiques sont considérés comme des xénosenseurs car ils permettent de coordonner une réponse cellulaire adaptée. Parmi les xénosenseurs, le PXR constitue un acteur clé des systèmes adaptatifs. En effet, il est activé par un grand nombre de molécules structurellement et fonctionnellement variées. Cette spécificité très large vis-à-vis des xénobiotiques caractérise les fonctions de xénosenseur du PXR (Kliwer et coll., 2002). Il coordonne les processus de défense au niveau hépatocytaire en co-régulant les mécanismes de détoxification, permettant la transcription de gènes codant pour des EMX (CYP3A4, CYP2B6, GST, MDR...) et les voies de survie et de mort cellulaire.

Les xénobiotiques peuvent également se fixer sur des récepteurs dont les fonctions physiologiques sont connues tels que le récepteur aux œstrogènes (ER), le récepteur aux androgènes (AR), le récepteur aux rétinoïdes (RAR), les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et le récepteur T3R aux hormones thyroïdiennes. Il s'agit là d'une activation illégitime de ces récepteurs conduisant à une perturbation endocrinienne ou métabolique. Certains cancérigènes non-génotoxiques sont des perturbateurs endocriniens car ils se lient directement aux récepteurs ER (*Estrogen Receptor*), à celui de la progestérone, au récepteur AhR ou encore au récepteur de l'hormone thyroïdienne.

En tant que xéno-œstrogènes, plusieurs pesticides sont considérés comme des perturbateurs endocriniens. Dans cette catégorie, on trouve des fongicides (alachlore, atrazine, bénomyl, vinclozoline...), des insecticides (DDT, métoxychlore, chlordécone, dieldrine, endosulfan, chlordane, toxaphène...). Ils sont actifs par eux-mêmes ou par leurs métabolites (Sonnenschein et Soto, 1998). Certains sont capables d'activer les deux types de récepteurs aux œstrogènes, ER alpha et ER bêta. L'endosulfan, l'alachlore et la chlordécone sont des ligands compétitifs du récepteur de la progestérone. Des fongicides (vinclozoline), des herbicides (linuron...), des insecticides (p'p'DDE métabolite du DDT, pyréthriinoïdes comme la perméthrine...) sont des antagonistes des androgènes (Curtis, 2001). Cependant, la plupart des substances présentent des effets variés sur d'autres hormones (cortisol, thyroxine, insuline...).

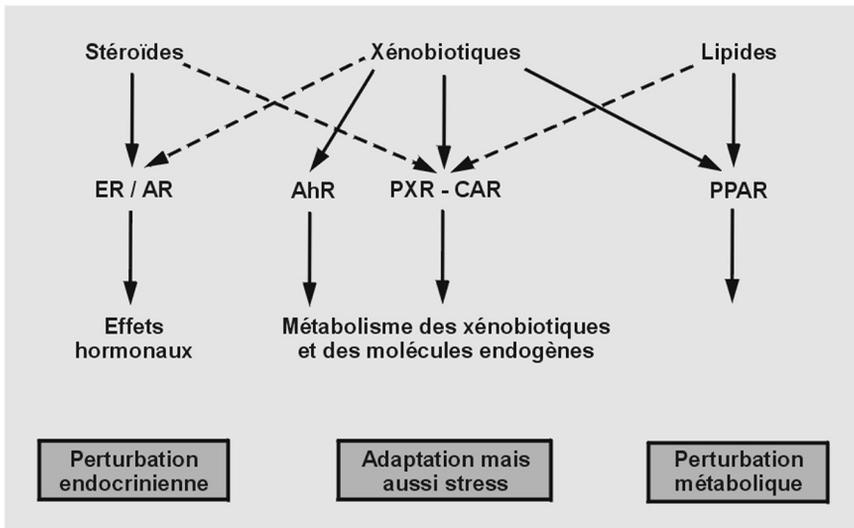


Figure 20.2 : Différents types de récepteurs des xénobiotiques

Par ailleurs, les xénobiotiques peuvent induire l'expression d'un grand nombre de gènes qui ne sont pas impliqués dans leur élimination. Il est essentiel de déterminer le rôle de ces gènes dans la toxicité des xénobiotiques (Bui et coll., 2009 ; Tomkiewicz et coll., 2012).

## Mécanismes généraux de la toxicité

Ces mécanismes sont sans doute multiples. Certains sont liés aux mécanismes adaptatifs. Ainsi, la formation de métabolites intermédiaires réactifs par les enzymes de phase I est nécessaire pour l'activité des enzymes de phase II. Mais ces mêmes métabolites peuvent aussi réagir avec des macromolécules

cellulaires, notamment l'ADN et former des adduits, ce qui rend compte de leur toxicité, et plus précisément de leur génotoxicité. Des études menées à l'aide de modèles animaux « *knock-out* » (KO) ont montré que la fonction de détoxification (élimination des xénobiotiques) semblait prépondérante sur celle de bioactivation (production de composés réactifs). Ainsi, des souris CYP1 KO sont plus sensibles à certains génotoxiques que des modèles sauvages. Bien que ces études ne se focalisent pas sur des pesticides, elles peuvent être utilisées comme référence pour appuyer le rôle essentiel des EMX dans les processus de détoxification qui impliqueraient potentiellement des pesticides.

L'activité de certains cytochromes P450 peut conduire à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) qui jouent en fonction de leur concentration, soit un rôle dans l'activation de certaines voies de transduction, soit un effet toxique (adduits à des macromolécules) pour la cellule : c'est le cas par exemple des cytochromes P450 CYP1A1 et CYP2E1 qui sont particulièrement impliqués dans le métabolisme d'agents découplants<sup>59</sup> favorisant la production de ces DRO (Morel et Barouki, 1998 ; Morel et coll., 1999 ; Marchand et coll., 2004).

D'autres mécanismes de toxicité peuvent être liés au groupe de gènes induits par les récepteurs des xénobiotiques, qui dépasse largement celui des gènes impliqués dans leur métabolisme conduisant à leur élimination. C'est le cas du récepteur de la dioxine (AhR) pour lequel de nouvelles cibles géniques ont été mises en évidence (Marchand et coll., 2005). Outre le métabolisme, les récepteurs nucléaires sont au cœur de la régulation de nombreux réseaux de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation cellulaire, le développement et l'homéostasie (Gronemeyer et coll., 2004). Leur dysfonctionnement peut conduire à diverses pathologies (cancers hormono-dépendants, diabète, obésité, stérilité...).

Enfin, les mécanismes de toxicité peuvent dépendre de la nature et des fonctions de chaque tissu. Le tissu adipeux stocke une grande quantité de xénobiotiques hydrophobes et les implications de cette fonction ne sont sans doute pas suffisamment appréciées. De même les effets des xénobiotiques et de leurs métabolites sur le développement et le fonctionnement du système nerveux ainsi que sur la barrière hémato-encéphalique ne sont pas assez connus.

### **Stress d'exposition aux xénobiotiques / stress cellulaires**

Les pesticides peuvent présenter un risque de toxicité soit en raison de leurs propriétés physico-chimiques (hydrophobicité comme pour les organochlorés, qui entraîne une accumulation et une difficulté d'élimination) soit en raison de leur réactivité chimique. L'exposition aux xénobiotiques en général provoque une

réponse cellulaire adaptative désignée sous le terme de « stress d'exposition aux xénobiotiques ». Cette réponse fait partie d'un ensemble de réactions adaptatives cellulaires, ou stress cellulaires, permettant la survie de la cellule. On distingue ainsi les stress oxydant, hypoxique, conformationnel, mécanique, inflammatoire... Chaque stress comporte deux composantes essentielles : la première permet la détection de l'état de carence ou de l'agression, alors que la deuxième permet la mise en œuvre effective de l'adaptation. Ainsi, l'hypoxie, en stabilisant les protéines HIF (*Hypoxia Inducible Factor*, détecteur de l'état d'hypoxie), induit des facteurs angiogéniques et vasodilatateurs (adaptation). En ce qui concerne le stress oxydant, l'activité de nombreux facteurs transcriptionnels est modifiée par le déséquilibre d'oxydo-réduction (Morel et Barouki, 1999 ; Morel et coll., 1999 et 2000). De même, le stress du réticulum endoplasmique qui résulte de l'accumulation de protéines malformées dans cet organe, provoque l'activation d'au moins trois voies de signalisation conduisant à l'induction de gènes de protéines chaperons, de protéines impliquées dans la dégradation des protéines mal conformées et de protéines impliquées dans l'apoptose ou mort cellulaire programmée (Garlatti et Barouki, 2002 ; Marchand et coll., 2006).

Il est important de noter que cette réaction de survie comporte aussi un potentiel toxique surtout lorsqu'elle est intense ou lorsqu'elle est mise en jeu de manière chronique. Cette situation apparemment paradoxale est néanmoins importante pour la compréhension de nombreux phénomènes pathologiques. Ainsi, si la réponse à l'hypoxie joue un rôle favorable au cours du développement ou lors de pathologies vasculaires, elle est aussi impliquée dans le développement des tumeurs et de leur vascularisation.

## BIBLIOGRAPHIE

- BUI LC, TOMKIEWICZ C, CHEVALLIER A, PIERRE S, BATS AS, et coll. Nedd9/Hef1/Cas-Lmediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene* 2009, **28** : 3642-3651
- BUTERS JT, DOEHMER J, GONZALEZ FJ. Cytochrome P450-null mice. *Drug Metab Rev* 1999, **31** : 437-447
- CURTIS LR. Organophosphate antagonism of the androgen receptor. *Toxicol Sci* 2001, **60** : 1-2
- GARLATTI M, BAROUKI R Le stress du réticulum endoplasmique: adaptation et toxicité. *Med Sci* 2002, **18** : 585-594
- GRONEMEYER H, GUSTAFSSON JA, LAUDET V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 2004, **3** : 950-964
- GUENGERICH FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008, **21** : 70-83

- HATAGIMA A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. *Cad Saúde Pública* 2002, **18** : 357-377
- HOLLOWAY AC, ANGER DA, CRANKSHAW DJ, WU M, FOSTER WG. Atrazine-induced changes in aromatase activity in estrogen sensitive target tissues. *J Appl Toxicol* 2008, **28** : 260-270
- KLIEWER SA, GOODWIN B, WILLSON TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev* 2002, **23** : 687-702
- MARCHAND A, BAROUKI R, GARLATTI M. Regulation of NAD(P)H : quinone oxidoreductase 1 gene expression by CYP1A1 activity. *Mol Pharmacol* 2004, **65** : 1029-1037
- MARCHAND A, TOMKIEWICZ C, MARCHANDEAU JP, BOITIER E, BAROUKI R, GARLATTI M. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces insulin-like growth factor binding protein-1 gene expression and counteracts the negative effect of insulin. *Mol Pharmacol* 2005, **67** : 444-452
- MARCHAND A, TOMKIEWICZ C, MAGNE L, BAROUKI R, GARLATTI M. Endoplasmic reticulum stress induction of insulin-like growth factor-binding protein-1 involves ATF4. *J Biol Chem* 2006, **281** : 19124-19133
- MOREL Y, BAROUKI R. Down-regulation of cytochrome P450 1A1 gene promoter by oxidative stress. Critical contribution of nuclear factor 1. *J Biol Chem* 1998, **273** : 26969-26976
- MOREL Y, BAROUKI R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999, **342** : 481-496
- MOREL Y, MERMOD N, BAROUKI R. An autoregulatory loop controlling CYP1A1 gene expression: role of H(2)O(2) and NFI. *Mol Cell Biol* 1999, **19** : 6825-6832
- MOREL Y, COUMOUL X, NALPAS A, BAROUKI R. Nuclear factor I/CCAAT box transcription factor trans-activating domain is a negative sensor of cellular stress. *Mol Pharmacol* 2000, **58** : 1239-1246
- SONNENSCHN C, SOTO AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998, **65** : 143-150
- TOMKIEWICZ C, HERRY L, BUI LC, MÉTAYER C, BOURDELOUX M, et coll. The aryl hydrocarbon receptor regulates focal adhesion sites through a non-genomic FAK/Src pathway. *Oncogene* 2012 Jun 4, (*Epub ahead of print*)

## 21

## Mécanismes d'action des pesticides en cancérogène

Au cours des dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de l'étiologie des cancers et des mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse, suggérant la possibilité de causes génétiques et/ou environnementales. Le terme « cancérogène » se réfère à une classe de molécules (seules ou en association) qui, par elles même ou après métabolisation, provoquent l'apparition d'une tumeur ou augmentent son incidence et/ou sa malignité. Un composé sera considéré comme cancérogène si son administration aboutit, dans des conditions bien précises, au développement de tumeurs malignes au niveau d'un ou plusieurs tissus (Gomes-Carneiro et coll., 1997 ; Huff, 1999). Ainsi, la part attribuable de l'amiante dans la survenue de mésothéliomes est estimée à 80 % (McDonald et McDonald, 1996 ; Anonyme, 1997) et les radiations UV sont clairement le facteur environnemental prédominant dans celle du mélanome (Gandini et coll., 2011). Cependant, les facteurs génétiques jouent également un rôle important dans la survenue de certains cancers (Xue et coll., 2012 ; Xu et coll., 2012) et certains polymorphismes génétiques peuvent être responsables d'une susceptibilité accrue aux effets cancérogènes de facteurs environnementaux (Hutter et coll., 2012 ; Lesseur et coll., 2012 ; Liu et coll., 2012). Une séparation trop tranchée entre mécanismes génétiques et environnementaux semble réductrice puisque les polymorphismes génétiques et certaines modifications épigénétiques pourraient expliquer partiellement la susceptibilité individuelle aux effets toxiques de certains polluants environnementaux.

L'objectif de ce chapitre est d'analyser si les effets cancérogènes des pesticides, identifiés ou suspectés au travers des données épidémiologiques, peuvent être argumentés par leurs mécanismes d'action cellulaire et moléculaire.

Le nombre considérable de produits phytopharmaceutiques autorisés (auxquels s'ajoutent ceux non inscrits à l'Annexe de la Directive Européenne ou déjà interdits), qui doivent être pris en compte dans une telle analyse rétrospective, impose des critères de sélection.

La sélection des composés a été guidée par les critères suivants :

- les tonnages annuels en France (données UIPP et rapport Anses 2010<sup>60</sup>) ;

60. [http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/171959218396043870616875052847/exposition\\_population\\_generale\\_pesticides\\_2010\\_vdef.pdf](http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/171959218396043870616875052847/exposition_population_generale_pesticides_2010_vdef.pdf)

- le classement par le Circ (Centre international de recherche sur le cancer) et l'EPA (*Environmental Protection Agency*) en termes de cancérogénicité (annexe 4);
- les données épidémiologiques issues de la cohorte prospective AHS (*Agricultural Health Study*) mise en place par le NCI (*National Cancer Institute*) dès 1993 (Weichenthal et coll., 2010)<sup>61</sup> ;
- l'analyse d'autres études épidémiologiques ayant fait l'objet de cette expertise.

Les composés sélectionnés ont ensuite été soumis à une recherche bibliographique par mots clés, ciblant les principaux mécanismes susceptibles d'intervenir dans la cancérogenèse : la génotoxicité, la régulation des processus de survie cellulaire (voie de signalisation de l'apoptose, la nécrose, l'autophagie), l'implication de récepteurs nucléaires et/ou hormonaux (ER, AR, PXR, CAR...), l'induction des systèmes de biotransformation (cytochromes P450 en particulier), la génération de stress oxydant...

Une attention particulière a été portée à :

- la qualité scientifique et méthodologique des données des publications examinées (*Impact Factor* > 1,5) ;
- leur actualité au regard des évolutions réglementaires et technologiques ;
- la pertinence des modèles *in vivo* (transposabilité animal-homme) et *in vitro* (lignées *versus* primo-cultures, organospécificité, bioactivation), ainsi que des tests toxicologiques ou des biomarqueurs de cancérogenèse/génotoxicité, retenus dans ces études expérimentales ;
- la représentativité des expositions au regard des scénarii pouvant intervenir chez l'Homme (niveaux de doses, durée et chronicité ou non, modalités d'administration, présence de véhicules ou de mélanges).

Dans la mesure du possible, les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) des molécules ont également été prises en considération dans cette analyse : doses et effets critiques retenus dans leur élaboration, effets seuil *versus* sans seuil...

## Processus de cancérogenèse

La cancérogenèse<sup>62</sup> (ou carcinogenèse, ou oncogenèse) constitue un processus multifactoriel au cours duquel des modifications génotypiques et phénotypiques concourent à l'apparition d'un clone de cellules transformées à avantage sélectif de croissance. Les xénobiotiques pro-carcinogènes et/ou leurs métabolites actifs affectent l'expression de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire,

---

61. <http://aghealth.nci.nih.gov>

62. On parle également de processus tumoral ou néoplasique, caractérisé par une multiplication de cellules anormales (cellules tumorales, néoplasiques) qui se divisent par mitose pour générer une tumeur maligne (tumorigenèse).

de la réparation de l'ADN ou de l'apoptose. Qu'elles soient génotoxiques ou non, ces molécules peuvent interférer avec la transduction des signaux et aboutir *in fine* à une hypermutabilité, une instabilité génomique, une perte du contrôle de la prolifération cellulaire et une résistance à l'apoptose.

## Étapes de la tumorigenèse

Les trois étapes du développement néoplasique rendent compte de bouleversements structuraux conséquents dus à des atteintes du génome et/ou des perturbations de signaux cellulaires et moléculaires (figure 21.1).

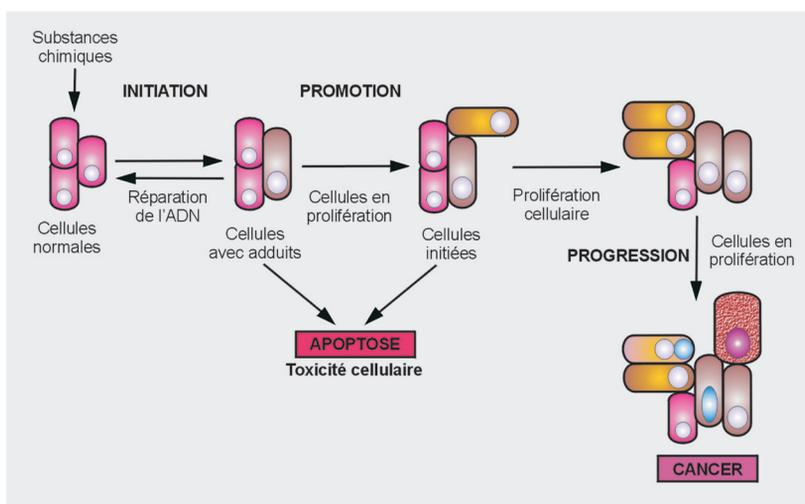


Figure 21.1 : Différentes phases de la cancérogenèse induite par un xénobiotique (d'après Oliveira et coll., 2007)

### Initiation

La phase d'initiation tumorale est causée par des modifications de l'ADN irréversibles qui prédisposent des cellules normales à l'acquisition de la capacité de prolifération non contrôlée et indéfinie (immortalisation) et à une évolution maligne. Ces cellules ne sont pas, à proprement parler, néoplasiques mais elles ont subi les altérations génotypiques nécessaires pour le devenir. Contrairement au génotype, ces cellules initiées présentent le même phénotype cellulaire que les cellules normales.

Après exposition à un cancérogène, les dommages occasionnés à l'ADN peuvent être réparés par des mécanismes enzymatiques spécifiques après arrêt du cycle cellulaire. Si la réparation ne peut avoir lieu (nombre de mutations ou gravité trop importants), la cellule s'engage alors dans un processus de mort

cellulaire programmée (apoptose). La division cellulaire est essentielle dans cette étape car si elle se produit avant la mise en œuvre des systèmes de réparation à l'ADN, les dommages deviennent permanents et irréversibles (phase de fixation de la mutation dans le génome). L'initiation est un phénomène rapide et irréversible qui assure une descendance cellulaire parfaitement identique à la cellule mutée (Heidelberger, 1977 ; Farber, 1984 ; Richardson et coll., 1986 ; Frowein, 2000). À cette étape, la cellule initiée peut rester quiescente pendant une période indéfinie (allant du jour à l'année), ou alors se diviser de manière autonome et clonale. Cette division reste modérée et contrôlée.

C'est un processus additif car le développement néoplasique dépend de la dose en composé cancérigène. Ainsi, une augmentation de cette dose augmente l'incidence et la multiplicité des foyers néoplasiques résultants et diminue la période de latence de sa survenue.

### **Promotion**

La phase de promotion tumorale se caractérise par une forte instabilité génomique et correspond à la prolifération (multiplication anormale) clonale des cellules initiées.

Les promoteurs tumoraux n'interagissent pas directement avec l'ADN et peuvent déclencher des effets biologiques sans avoir été activés métaboliquement (Yuspa et coll., 1983 ; Williams, 2001). Ils augmentent la prolifération cellulaire dans les tissus cibles (par levée du blocage du cycle cellulaire en phase quiescente ou G0), contribuent à la « fixation » des mutations, potentialisent des modifications de l'expression génique, et perturbent le contrôle de l'apoptose, processus de sauvegarde. Ils peuvent également altérer de façon indirecte l'ADN par oxydation (génération de stress oxydant).

Les promoteurs tumoraux doivent être présents pendant une très longue période pour agir et leur efficacité dépend de leur concentration dans le tissu cible (Butterworth et coll., 1992). Dans les études menées sur les composés cancérigènes sur de longues périodes avec des doses élevées, pratiquement tous les agents promoteurs de tumeurs peuvent induire un processus de néoplasie sans initiation (Pitot et Dragan, 1991). Par exemple, l'exposition au phénobarbital ou à l'arsenic aboutit au développement de lésions néoplasiques sans application préalable à des agents initiateurs.

Très généralement, la promotion est une étape réversible : après disparition du promoteur, la prolifération cellulaire peut être atténuée voire même stoppée.

### **Progression**

Les lésions survenant au cours des phases d'initiation et de promotion sont définies comme pré-néoplasiques. Leur transformation en lésions malignes est associée à l'une des dernières étapes de la cancérogenèse, appelée

progression. Au cours de cette étape, un phénotype néoplasique est acquis via des mécanismes génétiques et épigénétiques. La prolifération cellulaire devient indépendante de la présence du stimulus. Cette phase se caractérise par l'irréversibilité, l'instabilité génétique, une croissance cellulaire très rapide, l'invasion et la capacité des cellules à métastaser, ces caractéristiques étant associées à des modifications biochimiques, métaboliques et morphologiques des cellules. L'angiogenèse est un processus essentiel à la progression néoplasique puisqu'il précède le développement des caractéristiques qui contribuent à la malignité. De nouvelles modifications inhérentes à la néovascularisation cellulaire apparaissent (fabrication de nouveaux vaisseaux) créant une interface entre la tumeur et les tissus de voisinage : le stroma. À ce stade, la dimension de la tumeur atteint quelques millimètres. L'angiogenèse se développe et les cellules cancéreuses élaborent une architecture plus complexe. Cette phase dite phase de stroma-réaction précède les métastases.

### ***Métastases et transition épithélio-mésenchymateuse***

Lors de la progression tumorale, l'acquisition de propriétés métastatiques constitue une étape tardive induite en réponse à la détérioration des conditions environnementales de la tumeur. Le processus métastatique correspond à la dissémination de cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. Cette cascade d'évènements définit l'agressivité d'une tumeur, fait appel à l'acquisition des propriétés de mobilité cellulaire et nécessite la mise en jeu d'un processus fondamental : la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). La TEM est un processus physiologique indispensable lors de l'embryogenèse (type 1) et dans des situations de régénération ou réparation comme la cicatrisation (type 2), mais elle intervient également dans la formation des métastases (type 3) (Shook et Keller, 2003). La TEM regroupe 4 grands types de modifications : le remodelage du cytosquelette, une altération (voire la dissociation totale) des structures de contacts entre les cellules, notamment les jonctions adhérentes qui implique la E-cadhérine, molécule d'adhérence assurant la cohésion cellule-cellule de l'épithélium, une modification des interactions avec la matrice extra-cellulaire (MEC) sous-jacente et une dégradation de celle-ci par des protéases (Lauffenburger et Horwitz, 1996 ; Boyer et coll., 2000 ; Thiery et Sleeman, 2006).

La progression tumorale implique une succession d'évènements complexes au cours desquels les interactions entre cellule-cellule et cellule-MEC environnante vont être modifiées. Certaines cellules peuvent se dissocier du foyer tumoral primaire pour acquérir de nouvelles propriétés. Ces cellules adoptent un phénotype distinct (métastable) coïncidant avec la perte du caractère épithélial (Thiery, 2003 ; Lee et coll., 2006).

La répression génique de la E-cadhérine (facteur clé du processus de TEM) entraîne la dissociation du complexe E-cadhérine/ $\beta$ -caténine présent au niveau

des jonctions adhérentes (Kalluri et Neilson, 2003 ; Huber et coll., 2005). En parallèle, différentes perturbations intra-cellulaires se produisent telles que la perte de la polarisation de la cellule, la modulation de l'expression des molécules responsables de l'adhésion cellulaire (perte de marqueurs épithéliaux comme la E-Cadhérine, la cytokératine et l'occludine), l'acquisition de marqueurs de cellules mésenchymateuses tels que la N-Cadhérine, la vimentine, la ténascine C et un réarrangement des filaments d'actine en fibres de stress, phénomène conférant aux cellules leur plasticité et capacité migratoire (Savagner, 2001 ; Christofori, 2006). Il est à noter que de nombreux gènes impliqués dans le développement sont ré-exprimés dans les cellules invasives (Snail, Slug, Twist ou Notch).

### **Classement des substances par mode d'action principal**

Les polluants physico-chimiques sont souvent classés traditionnellement selon deux modes d'action principaux, en génotoxiques (agents initiateurs de cancers) ou non génotoxiques (agents promoteurs).

#### ***Substances cancérigènes génotoxiques***

Une substance cancérigène génotoxique est une substance capable de provoquer l'apparition de tumeurs (bénignes/malignes) en altérant la transmission fidèle du génome d'une génération de cellules à l'autre (altération du matériel génétique). Elle peut être mutagène, clastogène et/ou aneugène.

Une substance mutagène provoque des mutations au niveau du matériel génétique (ADN). Elle est capable, par elle-même ou par ses métabolites, de provoquer une tumeur en induisant et en augmentant la fréquence des mutations. Elle peut induire des mutations sur des portions de gènes spécifiques critiques, le plus souvent des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeur et/ou des gènes de réparation de l'ADN. Elle ne peut être mutagène qu'à condition d'altérer la structure du gène de façon permanente et transmissible aux cellules filles par mitoses successives. Les systèmes de défense permettant à la cellule de se protéger de l'induction des mutations permanentes ou de les réparer sont débordés et ne peuvent plus restaurer l'intégrité du matériel génétique ou empêcher la transmission de mutations. Les mutations peuvent impliquer un gène unique (mutation ponctuelle), un ensemble de gènes (mutation chromosomique), un ou plusieurs chromosomes entiers (mutation génomique).

Une substance clastogène est capable de provoquer l'apparition d'une tumeur par des modifications structurales des chromosomes (cassure du matériel génétique). Une substance aneugène est capable de provoquer une tumeur en altérant la répartition des chromosomes modifiant ainsi le nombre de chromosomes (aneuploïdie). Le mécanisme résulte soit de l'altération des protéines constitutives de l'appareil mitotique, soit de la formation d'adduits encombrants (*bulky adducts*) empêchant ainsi la bonne ségrégation des chromosomes.

### Substances cancérogènes non génotoxiques

Une substance cancérogène non génotoxique est une substance capable de provoquer l'apparition d'un foyer néoplasique sans action directe sur le matériel génétique (sans altération de l'ADN ou de la structure et du nombre de chromosomes) *via* une stimulation indirecte de réponses hyperplasiques. Ces composés peuvent avoir de multiples mécanismes conduisant au cancer. Le mode d'action non génotoxique inclut des effets qui n'impliquent pas des altérations de l'ADN, mais influencent l'expression génique, la communication entre cellules ou d'autres facteurs du processus de cancérogénèse. Les effets cancérogènes épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine) reposent sur ce mécanisme (promoteurs tumoraux).

De cette multitude de modes d'action découle la très grande difficulté de caractériser ces composés comme étant cancérogènes. De plus, ces molécules peuvent avoir différents modes d'action qui sont pour la plupart, tissus et espèces spécifiques.

Pour ces molécules, la survenue de cancer nécessite l'altération de nombreuses voies de signalisation. Parmi ces dernières, on peut citer celles qui conduisent à la promotion tumorale, aux modifications endocrines, à la suppression du système immunitaire, à la toxicité tissu-spécifique (apoptose, nécrose) et aux réponses inflammatoires.

Les deux grands types de processus de cancérogénèse sont présentés dans la figure 21.2.

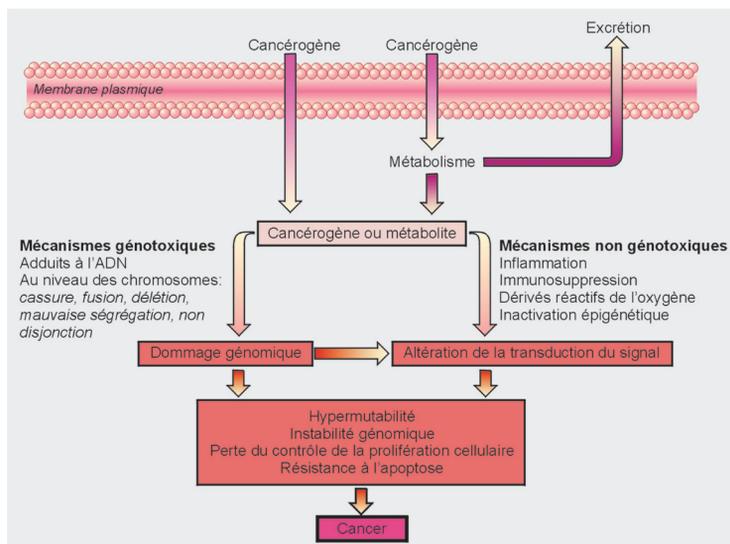


Figure 21.2 : Mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de cancérogénèse (d'après Luch, 2005)

## Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués

### *Mutations des gènes*

Les phénomènes de génotoxicité peuvent concerner des gènes clés du développement d'un clone de cellules tumorales. Ces gènes, classés en deux catégories, contrôlent l'ensemble des réactions métaboliques impliquées dans la progression du cycle cellulaire, soit de manière positive avec gain de fonction (oncogènes, proto-oncogènes), soit de manière négative avec perte de fonction (suppresseurs tumoraux).

Si la structure du gène est altérée de façon permanente et transmissible aux cellules filles, les systèmes de défense permettant à la cellule de se protéger de l'induction des mutations permanentes sont débordés et ne peuvent plus restaurer l'intégrité du matériel génétique ou empêcher la transmission de mutations.

Les proto-oncogènes codent pour des oncoprotéines ayant un équivalent dans le génome d'un virus. Ces oncoprotéines sont impliquées dans la régulation positive de la prolifération cellulaire à différents niveaux de la transmission des signaux contrôlant notamment la prolifération cellulaire (facteurs de croissance et leurs récepteurs, protéines G, facteurs de transcription... ras, N-myc, c-jun, c-fos, c-erbB, c-myc, TAl1, Abl, PML). L'implication des proto-oncogènes dans les processus de cancérogenèse nécessite une activation entraînant leur surexpression (gain de fonction) sur un mode dominant positif (la mutation d'un seul allèle suffit). Leur activation survient à toutes les étapes de la cancérogenèse par différents mécanismes (mutations somatiques ponctuelles, amplification génique, réarrangement génique). L'accumulation des mutations au niveau de différents oncogènes potentialise leurs effets transformants et aboutit à l'apparition d'une tumeur (coopération oncogénique). Dans de nombreux cancers, une ou plusieurs altérations géniques supplémentaires sont nécessaires, en particulier l'inactivation de gènes suppresseur de tumeurs.

Les gènes suppresseurs de tumeur (anti-oncogènes) codent pour des protéines associées à l'arrêt du cycle cellulaire, à l'apoptose et à la réparation des lésions de l'ADN. Ils sont rendus inactifs par mutation dans les régions codantes, par inhibition de la transcription, par délétion ou aneuploïdie. Ils interviennent dans la cancérogenèse par perte de fonctions généralement sur un mode récessif (nécessite l'inactivation des deux allèles). Cette catégorie comprend les gènes codant pour p53 (50 % des cancers humains), p19ARF, Rb1 (rétinoblastome), WT1, NF1, APC (colon), BCRA1, BCRA2 (sein)... Il existe des cancers qui sont dus à l'absence héréditaire de plusieurs anti-oncogènes, expliquant ainsi les prédispositions familiales à certains cancers.

Outre les gènes suppresseurs de tumeur, la cellule peut réagir par la mise en œuvre des systèmes de réparation de l'ADN, gènes « *care taker* ». Six grands

systèmes de réparation existent au sein des cellules vivantes : des mécanismes *ad hoc*, spécifiques d'un type de lésion donnée (photo-lyase, méthyltransférases), et cinq systèmes généralistes, chacun capables de réparer un ensemble de lésions diverses (réparation par excision de nucléotides, réparation des mésappariements, réparation par religation non homologue et réparation par recombinaison homologue).

### **Activation métabolique des cancérogènes**

Qu'il soit génotoxique ou non-génotoxique, un composé peut présenter une activité cancérogène directe (de part ses propriétés intrinsèques) ou après activation par les voies métaboliques (composés cancérogènes indirects ou pro-cancérogènes). Ces activations métaboliques sont en général dépendantes des enzymes de phase I et notamment des cytochromes P450 (CYPs). L'introduction par ces derniers d'un groupe polaire réactif convertit le composé initial en un produit électrophile capable de former des adduits à l'ADN. Les enzymes de phase II peuvent néanmoins transformer ces métabolites réactifs en composés inertes facilement éliminables. Malgré la nécessité de biotransformation pour éliminer les molécules chimiques de l'organisme, celle-ci peut avoir des effets adverses très délétères concourant à l'activation de certaines molécules pro-cancérogènes. Ce processus est essentiellement retrouvé dans le foie, organe majeur de la détoxification réalisant la majorité des réactions de biotransformation. Dans ce sens, cet organe constitue un organe effecteur mais également cible de la toxicité des composés réactifs éventuellement générés par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) de phase I.

Parallèlement à ce processus de biotransformation, des phénomènes de peroxydation peuvent se produire, engendrant la création de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ils provoquent des atteintes à l'ADN, l'ARN et aux protéines par l'intermédiaire de réactions chimiques telles que l'oxydation, la nitration/nitrosation, et l'halogénéation. Ces phénomènes entraînent un risque potentiel d'augmentation des mutations et des altérations dans les fonctions de protéines et d'enzymes majeures. En outre, les DRO produits peuvent influencer sur différents processus vitaux (maintien du statut redox de la cellule, métabolisme, transduction du signal régulant l'oxydation ou la réparation de l'ADN...).

La spécificité des systèmes d'activation des différents tissus, régule le développement néoplasique et dépend du polymorphisme génétique qui régule l'expression et la distribution des EMX. Par exemple, une personne qui a une grande quantité d'enzymes de phase I et de faibles quantités d'enzyme de phase II a plus de probabilité de synthétiser des composés intermédiaires réactifs, susceptibles d'entraîner des dommages à l'ADN. Il en résulte donc un terrain de « prédisposition » à la survenue de tumeurs inhérentes aux processus de bioactivation.

### ***Stress oxydant***

Le développement de tumeurs par des molécules non génotoxiques est aggravé par des facteurs tels que la génération de stress oxydant, le démantèlement des jonctions intercellulaires et les propriétés acquises des cellules.

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et les capacités anti-oxydantes de la cellule. Ces dérivés réactifs de courte durée de vie comprennent : le radical hydroxyle ( $\text{OH}\bullet$ ), l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et l'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ). En raison de leur extrême réactivité les radicaux  $\text{OH}\bullet$  sont les plus toxiques. Puissants agents oxydants, ils s'attaquent à la plupart des molécules cellulaires : ADN, protéines, lipides (membranes), acides aminés, sucres et métaux. Les radicaux  $\text{O}_2^{\bullet-}$  semblent moins réactifs. Toutefois, ces derniers demeurent des espèces potentiellement toxiques *via* leurs réactions avec le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et monoxyde d'azote (NO), générant respectivement des radicaux  $\text{OH}\bullet$  et des peroxy-nitrites. Ces deux espèces sont particulièrement réactives vis-à-vis des cibles biologiques.

Une surproduction de DRO ou un déficit en systèmes antioxydants (superoxyde dismutase, glutathion, glutathion peroxydase, catalase...) peut aboutir à un déséquilibre ou « stress oxydant » qui peut conduire à une mort cellulaire par apoptose ou nécrose. En effet, les DRO peuvent induire une dépoliarisation mitochondriale aboutissant à la libération du cytochrome C, responsable de l'activation en cascade des caspases, effectrices de l'apoptose. De plus, lorsque leur production dépasse les capacités de défense de la cellule, ils peuvent exercer un effet délétère direct par oxydation de résidus protéiques, lipidiques, nucléotidiques, en s'attaquant aux constituants cellulaires vitaux... De ce fait, le stress oxydant est impliqué dans l'étiologie de nombreuses maladies (néoplasiques, neurodégénératives, inflammatoires, cardiovasculaires...) ainsi que le vieillissement.

Cependant, hormis ces effets délétères, la production contrôlée de DRO apparaît de plus en plus comme un mécanisme essentiel participant au maintien de l'homéostasie cellulaire, constituant un véritable système de signalisation cellulaire. Ces dérivés sont en effet utilisés comme second messagers contrôlant étroitement la survie/mort, la prolifération ou la différenciation cellulaire, par l'intermédiaire de nombreux facteurs transcriptionnels (HSF1, NF-kappaB, P53), et de kinases (PI(3)K, AKT, MAPK, ERK, JNK et P38 kinase...). Leur production intracellulaire sous l'influence de facteurs exogènes ou endogènes (xénobiotiques, irradiation UV ou RX, inflammation, cytokines...), intervient à plusieurs niveaux : transmission du signal, régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle...

### ***Liaison aux récepteurs nucléaires***

Certains cancérogènes non-génotoxiques sont des perturbateurs endocriniens car ils se lient directement aux récepteurs ER, à celui de la progestérone, au

récepteur AhR ou encore au récepteur à l'hormone thyroïdienne. Une déstabilisation de la balance dans les signalisations impliquées dans l'homéostasie de ces hormones, couplés à la cytotoxicité, l'hyperplasie et l'inhibition des jonctions communicantes peut constituer des événements clés dans l'induction d'effets promoteurs du développement de cancers.

### **Apoptose/nécrose**

La mort cellulaire induite par les agents cytotoxiques est le plus souvent de type apoptotique, dans les cellules tumorales comme dans les cellules normales. L'apoptose est un processus physiologique, génétiquement programmé et déterminant dans la morphogenèse, le vieillissement et l'élimination des cellules potentiellement dangereuses. Certains stimuli pro-apoptotiques endogènes ou exogènes (stress oxydant, xénobiotiques, UV...) déclenchent différentes voies de signalisation aboutissant à l'activation des caspases puis à la mort de la cellule. La régulation de ce processus est sous contrôle de protéines, dont les mieux caractérisées sont celles de la famille Bcl-2. Un déséquilibre entre les formes pro et anti-apoptotiques orientera la cellule vers sa survie ou sa mort. Il est bien établi que les dérèglements de l'apoptose sont primordiaux dans la formation de tumeurs, puisque les cellules cancéreuses ont perdu leur capacité à se suicider par ce processus actif. Ainsi, les cellules cancéreuses présentent fréquemment une altération des voies d'induction ou d'inhibition de l'apoptose et plusieurs formes de cancers sont liées à une suppression atypique des protéines anti-apoptotiques telles que Bcl2, Bcl-xL, Mcl-1...

### **Cas particuliers des hépatocarcinomes**

Les hépatocarcinomes (HCC) constituent le 8<sup>e</sup> cancer dans le monde. S'il survient le plus souvent de manière consécutive à une cirrhose, plusieurs études relatent une probable incidence des contaminants environnementaux sur la survenue des HCC. Ainsi, de nombreuses études menées *in vivo* chez l'animal ou *in vitro* suggèrent que certains pesticides présentent des potentialités pro-cancérogènes. Ils peuvent être des promoteurs tumoraux, influencer sur la potentialisation ou la survenue d'un processus métastatique ou encore favoriser des états pré-néoplasiques ou des facteurs de prédisposition aux hépatocarcinomes (état fibrotique). La pathogenèse des hépatocarcinomes est multifactorielle et comprend des composantes environnementales, infectieuses, nutritionnelles, métaboliques et endocrines.

Le foie est le seul organe de l'organisme à être doué de régénération. La division des hépatocytes est rare dans le foie sain car ces cellules sont bloquées en phase G0 du cycle cellulaire (Fausto et Webber, 1993 ; Michalopoulos et DeFrances, 1997). Toutefois, après une atteinte hépatique ou une hépa-tectomie, les hépatocytes reçoivent de multiples signaux aboutissant à leur

prolifération et donc à la reconstruction du tissu hépatique. La régulation physiologique de la balance entre la prolifération et l'apoptose hépatocytaire est essentielle pour l'homéostasie du foie. Ainsi, tout dérèglement peut aboutir à une hyperplasie et au développement de tumeurs hépatiques (Klaunig et coll., 2000). Le contrôle de cette balance est notamment opéré par le HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), responsable de la prolifération des hépatocytes et le TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ) conduisant à la mort de ces cellules par apoptose.

Après nécrose hépatique, les hépatocytes quiescents prolifèrent, permettant ainsi le renouvellement cellulaire. Les cycles répétitifs de nécrose/régénération constituent des phénomènes qui facilitent l'acquisition d'altérations génomiques et donc la survenue des hépatocarcinomes. Il est bien établi que la régénération incontrôlée constitue un facteur important de l'hépatocarcinogénèse (Röcken et Carl-McGrath, 2001).

Les composés hépatocarcinogènes non-génotoxiques (tels que le phéno-barbital, le TCPOBOP, la dioxine, le clofibrate et des pesticides tels que la dieldrine) stimulent la promotion tumorale en altérant les processus de prolifération, d'apoptose et de différenciation cellulaire (Oliver et Roberts, 2002). Différentes études ont suggéré que l'apoptose hépatocytaire est essentielle dans les trois étapes de l'hépatocarcinogénèse : l'initiation, la promotion et la progression par expansion clonale (Grasl-Kraupp et coll., 1994). Le développement des hépatocarcinomes est probablement dû, au moins en partie, à la surexpression de protéines anti-apoptotiques, telles que les IAPs (et plus particulièrement la survivine) et Bcl-xL (Takehara et coll., 2001 ; Ikeguchi et coll., 2002). De plus, les HCC adoptent différentes stratégies pour échapper à l'apoptose initiée par les cellules immunitaires. Ainsi, les hépatocytes tumoraux n'expriment plus le Fas et ne sont donc plus sensibles à l'apoptose induite par le FasL (*Fas Ligand*) sécrété. De plus, ces cellules surexpriment le FasL, processus leur permettant de tuer les lymphocytes qui leurs seraient fatals. Elles présentent également une perte d'expression ou une mutation du récepteur au TGF- $\beta$ , phénomène favorisant leur survie et leur prolifération (Kiso et coll., 1994 ; Moller et coll., 1994).

## **Pesticides et évaluations des risques cancérrogènes**

### **Évaluation des risques cancérrogènes au niveau réglementaire**

#### ***Études de génotoxicité***

Les études ont pour but d'identifier la nature des altérations du matériel génétique : pouvoir mutagène direct vis-à-vis de l'ADN, aberrations de la structure chromosomique (clastogénèse) ou de leur nombre (potentiel

aneugène). Elles reposent sur tout un éventail de tests réglementaires pratiqués *in vitro* et/ou *in vivo* (Directives 91/414/CEE et 67/548/CEE, conformes aux lignes directrices de l'OCDE) : mutations géniques inverses sur bactéries (OCDE 471, *E. coli*, *S. typhimurium*) ou sur cellules eucaryotes (OCDE 476, *mouse lymphoma* TK +/- assay), aberrations chromosomiques et micronoyaux (perte de chromosomes entiers ou de fragments non intégrés au noyau durant la mitose) qui seront détectés sur des cellules de mammifère *in vitro* (OCDE 473, lymphocytes, lignée CHO15) ou *in vivo* (OCDE 474-475, cellules de moelle osseuse, érythrocytes ou lymphocytes périphériques). D'autres tests complémentaires visant à détecter des altérations primaires de l'ADN seront si nécessaire mis en place : mesure de synthèse non programmée de l'ADN hépatocytaire (ou UDS, mettant en évidence la capacité de réparation de l'ADN après action d'un toxique, OCDE 486), détection d'échange de chromatides sœurs sur cellules de mammifères (SCE, OCDE 479), mesures des adduits à l'ADN *in vitro* ou *in vivo*... Ces études conditionnent l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) puisqu'un produit génotoxique est « historiquement » et réglementairement considéré à ce jour comme étant dénué de seuil d'action en fonction de la dose. En effet, pour un tel produit et quelle que soit sa dose, il existe théoriquement un risque qu'une seule molécule, puisse affecter le matériel génétique (notamment par mutation) et initier une cascade d'événements déclenchant une cancérogénèse. Cette distinction est cependant débattue pour les composés aneugènes ou clastogènes, pour lesquels un mécanisme d'action à seuil est quelquefois retenu.

### Effets cancérogènes

Les effets sont identifiés par la présence de tumeurs malignes résultant d'une prolifération excessive et non coordonnée de cellules initialement saines, dans le tissu d'origine. Plusieurs nomenclatures de classification et critères de diagnostic tumoral complémentaires ont été élaborées pour faciliter leur harmonisation (Circ, *Society of Toxicology Pathology*, *Registry of Industrial Toxicology Animal Data*, OMS...). Pour les mettre en évidence, la Directive 91/414/CEE préconise la mise en place d'études (ou d'une étude combinée) de toxicité chronique et de cancérogénèse sur deux espèces (vie entière : 2 ans chez le rat, 18 mois chez la souris, OCDE 451-453<sup>63</sup>). Une attention très particulière doit être portée sur les « témoins historiques », l'éventuel cumul des incidences tumorales et les critères de qualité des études expérimentales (cotation de Klimisch<sup>64</sup> : BPL, protocoles validés et normalisés...).

63. <http://www.oecd.org/dataoecd/57/32/44076587.pdf>

64. La cotation des études en se basant sur l'approche de Klimisch et coll. (1997) prend en compte la fiabilité (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), détail de description technique de la publication), la pertinence, et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation varie de 1 à 4.

## **Classification (cancérogénicité)**

Les molécules cancérogènes chez l'Homme ont été classées par le Circ en différentes catégories selon les études réglementaires, mécanistiques et épidémiologiques : Groupe 1 : l'agent est cancérogène pour l'homme ; Groupe 2A : l'agent est probablement cancérogène pour l'homme ; Groupe 2B : l'agent est peut-être cancérogène pour l'homme ; Groupe 3 : l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ; Groupe 4 : l'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme

Une seconde classification, réalisée par l'EPA (*US Environmental Protection Agency*), regroupe les pesticides cancérogènes selon 5 catégories : Groupe A : l'agent est cancérogène pour l'Homme ; Groupe B1 : l'agent est probablement cancérogène pour l'Homme mais les « preuves épidémiologiques » sont limitées et il est impossible de conclure ; Groupe B2 : l'agent est probablement cancérogène pour l'Homme mais les preuves sont suffisantes chez l'animal mais pas chez l'Homme d'après les données épidémiologiques ; Groupe C : l'agent est peut être cancérogène chez l'Homme ; Groupe D : l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme ; Groupe E : il y a des preuves comme quoi le pesticide n'est pas cancérogène chez l'Homme.

## **Estimation des risques cancérogènes des pesticides**

L'estimation des risques cancérogènes nécessite, d'une part le calcul des niveaux d'exposition journaliers par voie cutanée, ingestion et inhalation, selon les populations concernées, aboutissant à une dose journalière d'exposition au produit phytosanitaire (DJE) et d'autre part, l'élaboration des valeurs toxicologiques de références (VTR) pour ce produit, qui sera spécifique de son mode d'exposition. La détermination de ces dernières sera effectuée à partir des données expérimentales et/ou épidémiologiques en règle générale, selon deux cas de figures.

### ***Produits non-génotoxiques***

Lorsque le caractère non-génotoxique de la molécule a été démontré au travers de la batterie de tests réglementaires ou de recherches plus fondamentales sur les mécanismes d'action, il est considéré que l'effet cancérogène ne survient que si une certaine dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxification de l'organisme. Dans ce cas, une VTR, notamment la dose journalière admissible ou DJA (quantité de produit auquel un individu peut-être théoriquement être exposé toute sa vie sans effet sanitaire nuisible) prenant en compte l'existence d'un tel seuil d'action dose-dépendant est estimée. Celle-ci, exprimée en  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  ou en  $\text{mg.m}^{-3}$  (inhalation) est, selon les données expérimentales disponibles, estimée en divisant la dose maximale observée sans manifestation d'effets cancérogène ou pré-cancérogènes avérés

(NOAEL) et/ou la dose minimale entraînant ces mêmes effets (LOAEL), par différents facteurs d'incertitudes. Ces derniers rendent compte des éventuelles variabilités inter-espèces (facteur 10) et polymorphismes de réponse inter-individuelle chez l'homme (facteur 10), d'ordres toxicocinétique et toxicodynamique. Un facteur d'incertitude (*uncertainty factor*, UF) de 100 est donc généralement appliqué, mais il peut être renforcé, selon la qualité ou la fiabilité insuffisantes des données expérimentales ( $\times 3-10$ ), la sévérité de l'effet ( $\times 3-10$ ), la nature des doses critiques (NOAEL, LOAEL) ou des études retenues (chroniques à sub-chroniques) pour les estimer (facteur 3 et 10, respectivement). Soulignons que malgré l'application quasi-généralisée de cette démarche, les doses critiques estimées à partir des NOAEL/LOAEL sont de plus en plus remises en question du fait de leurs incertitudes (taille de l'échantillon, niveau de précision, intervalle de confiance, extrapolation des doses auxquelles l'effet cancérogène se manifeste...). L'approche BMR (*Benchmark Response*) lui est préférée, notamment par l'US EPA car elle permet de déterminer la dose critique en fonction du niveau de réponse toxicologique ou du pourcentage d'excès de cette réponse par rapport aux contrôles, permettant de minimiser les sources d'imprécisions expérimentales.

Au total, un indice de risque pour la population générale sera déterminé par le rapport DJE (voie alimentaire) ou CI (concentration inhalée)/VTR (spécifique de la voie d'exposition). Un risque sanitaire est supposé exister si ce rapport est supérieur à 1. Pour information et bien que cela n'entre pas dans le cadre de l'évaluation du risque cancérogène des pesticides, ajoutons qu'en ce qui concerne les opérateurs, il est procédé à la détermination d'un niveau acceptable d'exposition (AOEL), correspondant à la dose maximale de pesticides à laquelle l'agriculteur peut être quotidiennement soumis sans impact sanitaire. La VTR correspondante est construite à partir des doses critiques obtenues d'après les études toxicologiques inférieures ou égales à 90 j, divisées par les facteurs de sécurité précédemment évoqués.

### **Produits génotoxiques**

Lorsque le produit est génotoxique et qu'il ne présente donc pas, par hypothèse, de seuil d'action dose-dépendant, l'estimation de la VTR est plus complexe et ne fait à ce jour pas l'objet d'un consensus scientifique international. Extraite des données toxicologiques expérimentales et/ou épidémiologiques, elle est généralement exprimée en Excès de Risque Unitaire (ERU). Le point délicat de son estimation est la sélection des modèles les plus pertinents d'interpolation des données de toxicologie expérimentales ayant servi à la détermination des doses critiques (NOAEL, AOEL, BMDL (*Benchmark Dose (Lower Confidence Limit)*)), ainsi que d'extrapolation des données (relation dose-effet) vers les très faibles doses, jusqu'à un niveau de risque cancer considéré comme acceptable ( $10^{-6}$  pour la plupart des agences). Le modèle d'interpolation appliqué permet de retenir le point de départ (POD) le plus pertinent de la courbe

dose-réponse, permettant une extrapolation vers les faibles doses. Estimée par extrapolation linéaire à l'origine à partir de ce POD, l'ERU (appelé aussi *slope factor*) constitue ainsi la VTR des produits génotoxiques, exprimée en  $[\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}]^{-1}$  (voie orale) ou  $[\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}]^{-1}$  (voie respiratoire). Ces niveaux de doses ou de concentrations sont associés à différents niveaux de risque ( $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ), correspondant à la probabilité supplémentaire par rapport à un sujet non exposé qu'un individu contracte un cancer s'il est soumis toute sa vie à une unité de dose du produit. Un excès de risque individuel ou ERI (DJE ou CI x ERU x temps d'exposition) sera estimé : il sera considéré comme inacceptable en population générale s'il est supérieur à  $10^{-4}$ , qualifié de non-significatif s'il est inférieur à  $10^{-6}$ .

L'établissement des VTR des cancérogènes sans effet seuil est, d'autant plus aléatoire qu'il nécessite d'extrapoler à l'Homme les données expérimentales, vers les très faibles doses. Enfin, la classification même entre molécules cancérogènes génotoxiques (directement ou via leur métabolisme) et non-génotoxiques (dérégulation des voies signalétiques...) reste difficile à faire. Il en résulte qu'en de nombreux cas les VTR utilisées ne sont pas appropriées.

## Pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés (POCs) sont des insecticides et pour la plupart des polluants environnementaux persistants (polluants organiques persistants ou POPs). Le DDT fut le premier POC utilisé à grande échelle aux États-Unis. Ces molécules qui persistent dans l'environnement, suscitent de vives inquiétudes de la part des pouvoirs publics car elles sont généralement lipophiles et bioaccumulables le long de la chaîne trophique. Malgré l'interdiction d'application de la plupart des POCs depuis longtemps dans un grand nombre de pays, leurs résidus ou leurs produits de dégradation pourraient avoir des impacts sur l'Homme (y compris la survenue de certains cancers) et son écosystème (Miligi et coll., 2006 ; Chen et coll., 2007).

### Dieldrine

La dieldrine, stéréoisomère de l'endrine, appartient à la famille chimique des hydrocarbures chlorés non systémiques (ne pénétrant pas dans les tissus de la plante et non véhiculés par la sève) qui a été utilisé comme alternative au DDT. Elle agit par contact et ingestion (*e-Pesticide Manual*, 2004). En France, l'emploi de la dieldrine est interdit en agriculture depuis les années 1970 (arrêté du 2 octobre 1972). Encore employée comme insecticide non agricole, notamment dans la lutte contre les insectes xylophages et les termites, sa mise sur le marché est interdite et son utilisation règlementée par décret du 2 octobre 1992. La dieldrine est aujourd'hui interdite dans la plupart des

pays, elle est l'une des douze premières molécules bannies par la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP).

Facilement absorbée par les voies cutanée, digestive et pulmonaire, la dieldrine s'accumule dans les tissus graisseux de l'organisme, à partir desquels peut s'effectuer une redistribution lente et progressive (Fiche Ineris, 2004).

Les premiers signes de toxicité aiguë concernent l'hyperexcitabilité neuromusculaire avec irritabilité accrue, tremblements et convulsions. En chronique, la toxicité la plus importante concerne le foie, toxicité caractérisée par une infiltration graisseuse du tissu et une prolifération du réticulum endoplasmique des cellules du parenchyme hépatique.

Chez l'Homme, l'intoxication aiguë se manifeste par la survenue de secousses musculaires puis d'un coma convulsif. De rares cas d'atteintes hépatiques ou rénales ont été signalés. À long terme, les personnes exposées à la dieldrine présentent un syndrome équivalent à une épilepsie idiopathique réversible, des atteintes du système nerveux périphérique, une fréquence plus élevée des atteintes hépatiques cliniques ou subcliniques (cirrhose portale) et une augmentation de la fréquence des irritations des bronches et des dermatoses de contact.

Pour le Circ, la dieldrine ne peut être classée du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3) (Circ, 1987). Pour l'US-EPA<sup>65</sup>, la dieldrine est probablement cancérogène pour l'homme (classe B2). Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates chez l'homme. La dieldrine a été examinée mais n'est pas classée génotoxique par l'Union Européenne (catégorie 3, JOCE, 1993).

C'est un composé hépatocarcinogène non-génotoxique avéré chez la souris (Stevenson et coll., 1999). Aucune étude n'a été menée sur le lien entre l'exposition par inhalation / contact cutané à la dieldrine et le développement de cancer. De nombreuses études par ingestion mettent en évidence une réponse de la souris à une exposition prolongée à la dieldrine différente de celle des autres espèces. En effet, l'hépatomégalie observée dans de nombreuses espèces est suivie par le développement de tumeurs (adénomes, carcinomes) hépatiques uniquement chez la souris (Davis et Fitzhugh, 1962 ; Epstein, 1975 ; NCI, 1978 ; Reuber, 1980). Des études réalisées sur des souris de différentes souches (Balb/c, CF1, B6C3F1, C3HeB/Fe, C3H/He et C57BL/6J) exposées à 0,65-1,3 mg de dieldrine/kg de p.c. par jour pendant 80-85 semaines mettent en évidence une augmentation de l'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires (Thorpe et Walker, 1973 ; NCI, 1978 ; Tennekes et coll., 1982 ; Meierhenry et coll., 1983). La dieldrine agirait comme un promoteur de tumeur chez les souris mais pas chez les rats (Kolaja et coll., 1996).

65. <http://www.epa.gov/iris/subst/0225.htm#carc>

Les tests de mutations sur micro-organismes ont donné des résultats négatifs. Cependant, des lésions de l'ADN ont été mises en évidence sur cultures de cellules embryonnaires humaines *in vitro* (US EPA, 2003a) et sur cellules de la moelle osseuse de souris *in vivo* (Majumdar et coll., 1976). Le caractère mutagène de cette substance paraît donc probable. Les études menées *in vivo* montrent que le traitement à la dieldrine entraîne une augmentation de la synthèse d'ADN et du taux de mitoses dans les hépatocytes de souris mais pas de rat (Stevenson, 1999 ; Kamendulis et coll., 2001). Le taux d'apoptose n'est pas modifié dans ces études. Des données contradictoires existent concernant les familles de CYPs induites (CYP1A, CYP1B, CYP2B) (Nim et Lubbet 1995 ; Badawi et coll., 2000). Il apparaît en outre, que comme la quasi totalité des pesticides organochlorés, la dieldrine est un composé activateur du récepteur nucléaire PXR (Coumoul et coll., 2002).

Différentes études ont suspecté que le stress oxydant généré par la dieldrine est responsable de sa toxicité (Stevenson et coll., 1999). En effet, le métabolisme de ce POC au niveau des hépatocytes génère des DROs, probablement par l'intermédiaire du cycle catalytique des cytochromes P450. Ce fait pourrait expliquer la variabilité inter-espèce observée au niveau du potentiel pro-carcinogène de cette molécule. En effet, chez la souris, les niveaux de systèmes anti-oxydants sont beaucoup plus faibles que chez le rat et seraient donc moins à même de protéger les hépatocytes des DROs générés.

En résumé, la dieldrine est classée 2B par l'US-EPA. Bien que considérée comme non génotoxique, la dieldrine produit des lésions de l'ADN dans des cellules embryonnaires humaines *in vitro* et dans des cellules de la moelle osseuse de souris *in vivo*. Elle semble agir comme promoteur de tumeur chez les souris mais pas chez les rats. Cette différence pourrait être attribuée aux systèmes anti-oxydants moins performants chez la souris qui protègent moins leurs hépatocytes des DRO, car la toxicité de la dieldrine pourrait être liée au stress oxydant qu'elle génère.

## Lindane

Le lindane ( $\gamma$ -HCH) est l'un des isomères de l'hexachlorocyclohexane (HCH) synthétisé à partir du benzène et du chlore. Ce pesticide organochloré est utilisé pour de nombreuses applications agricoles, le traitement du bois ainsi qu'en médecine vétérinaire et humaine. Sa présence dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique (utilisation et rejets indirects de fabrication ou de stockage). Il se retrouve aussi bien dans l'atmosphère que dans les eaux de surface ou souterraines. De part ses propriétés physico-chimiques, le lindane est persistant dans l'environnement, relativement stable dans l'atmosphère, se transporte sur de longues distances (régions d'émissions aux zones où il n'est ni produit, ni utilisé) et il est bioaccumulable le long de la

chaîne trophique. Dans ce sens, il est considéré comme un Polluant Organique Persistant (POP) et a été ajouté en annexe de la convention de Stockholm lors de la conférence de Genève en 2009.

Chez l'Homme, le lindane est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et distribué dans l'ensemble des tissus de l'organisme (tissus graisseux, cerveau, reins, muscles, poumons, cœur, rate foie et la circulation sanguine) et peut traverser la barrière placentaire (Baumann et coll., 1980 ; Siddiqui et coll., 1981). Métabolisé essentiellement au niveau hépatique selon quatre réactions enzymatiques (déshydrogénation, déshydrochloration, déchloration et hydroxylation), il génère des dérivés di-, tri-, tetra-, penta-, et hexachlorés.

Chez la souris et le rat, les premiers signes cliniques rapportés sont (pour une exposition par voie orale), une hypoactivité, une ataxie, une dyspnée et des convulsions. De plus, une étude menée chez la souris a montré que le lindane entraîne une diminution dose-dépendante des cellules de la moelle osseuse, des granulocytes progéniteurs de macrophages et des cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse (Hong et Boorman, 1993).

Chez l'homme, des doses létales de 180 à 300 mg/kg ont été rapportées. Des troubles neurologiques ont été décrits chez des enfants exposés à seulement 50 mg de lindane. L'effet le plus souvent rapporté en cas d'intoxication au lindane (ingestion accidentelle ou intentionnelle des insecticides, lotions ou nourriture) est une atteinte neurologique dont le principal signe clinique est la convulsion (Storen, 1955 ; Harris et coll., 1969 ; Starr et Clifford, 1972 ; Munk et Nantel, 1977 ; Davies et coll., 1983). On observe également des nausées et des vomissements, une coagulation intra-vasculaire disséminée, des faiblesses musculaires et une nécrose des membres (Munk et Nantel, 1977 ; Sunder Ram Rao et coll., 1988). Au niveau de sa toxicité chronique, le lindane exerce des effets avérés neurotoxiques et hématologiques chez l'Homme. *In vivo*, les animaux de laboratoire présentent une neurotoxicité, une immunotoxicité, une atteinte rénale et des atteintes hépatiques.

Les HCH techniques (en mélange  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) sont classés par le Circ en groupe 2B. L'EPA considère le lindane comme cancérogène possible chez l'Homme (groupe B2/C). Les effets cancérogènes de cette molécule ont été évalués au cours de 6 études réalisées chez la souris mais les données sont contradictoires. L'exposition par voie orale induit la survenue de tumeurs hépatiques bénignes et malignes chez les animaux des deux sexes au cours de deux études. Les résultats des autres études mentionnent un phénomène d'hépatotoxicité. Chez le rat, deux études décrivent également des processus d'hépatocarcinogénicité (Circ, 1979).

Il ressort de toutes les études menées *in vivo*, que le foie est l'organe le plus sensible au lindane, phénomène caractérisé par une hypertrophie, une stéatose et la mort des cellules par nécrose, phénomène essentiellement localisé au

niveau des zones périportales (Junqueira et coll., 1988 ; Videla et coll., 1990). Plusieurs travaux ont imputé son effet hépatotoxique à sa capacité d'induire les CYPs et à son pouvoir pro-oxydant (Videla et coll., 2000 ; Fernandez et coll., 2003). Chez le rat, le lindane accroît les concentrations des CYPs, phénomène accompagné d'une production accrue de l'anion superoxyde dans les microsomes hépatiques, d'une induction de l'activité superoxyde dismutase cytoplasmique et de la peroxydation lipidique.

Sur un plan mécanistique, ce pesticide organochloré active le PXR, entraînant la surexpression du CYP3A4 chez l'Homme (CYP3A1 chez le rat) et des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-xL (Lemaire et coll., 2004a ; Zucchini et coll., 2005 ; Zucchini-Pascal et coll., 2009). L'inhibition de l'apoptose qui en résulte s'accompagne d'une perturbation du mécanisme d'autophagie (voie majeure du catabolisme cellulaire permettant de dégrader et recycler les éléments endogènes détériorés). Ces deux phénomènes sont responsables de la mort des hépatocytes par nécrose (Zucchini-Pascal et coll., 2009). Cette mort brutale entraînant une inflammation et un renouvellement cellulaire, constitue un facteur de prédisposition au développement des hépatocarcinomes. De plus, il semblerait que tous ces processus soient dépendants du pouvoir pro-oxydant du lindane. En effet, des données récentes démontrent que l'inhibition des processus apoptotiques, en partie responsable des phénomènes de nécrose au niveau des hépatocytes de rat est imputable à l'activation des protéines kinase C (PKCs). Ces médiateurs cellulaires seraient activés par les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) produits lors des processus de métabolisation dépendant des CYPs (modèle en figure 21.3) (Zucchini-Pascal et coll., 2011).

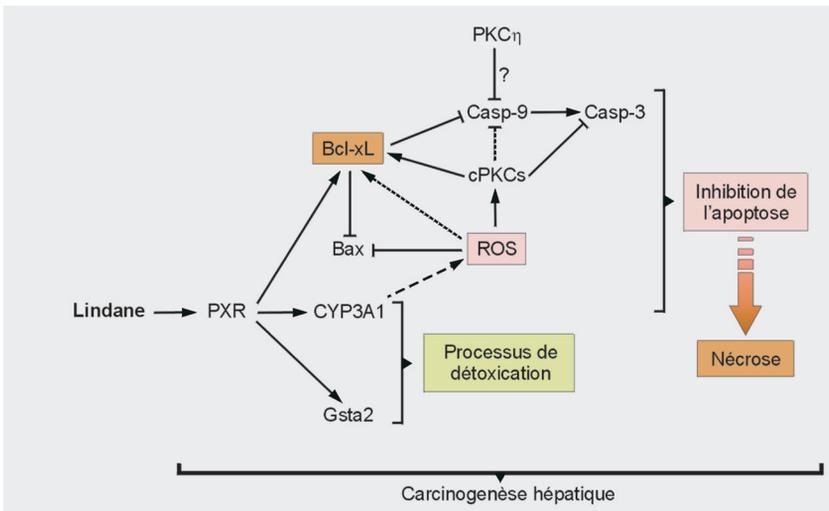


Figure 21.3 : Modèle des mécanismes moléculaires impliqués dans le potentiel hépatocarcinogène du lindane

En résumé, le lindane est classé comme cancérogène possible (Circ et US-EPA). Le foie est considéré comme l'organe le plus sensible. Les propriétés pro-oxydantes du lindane, par induction de cytochromes P450, pourraient être impliquées dans l'inhibition des processus apoptotiques, favorisant par opposition la nécrose.

## Endosulfan

Commercialisé à partir des années 1950, l'endosulfan (deux isomères alpha et bêta) est utilisé en agriculture pour le contrôle de divers insectes sur des cultures allant du café à la pomme de terre. Cette molécule comporte plusieurs atomes de chlore avec un complément soufré qui le différencie des autres produits de la famille des organochlorés. Non compatible avec les produits alcalins, il est parfois associé à d'autres pesticides : diméthoate, malathion, parathion, triazophos, monocrotophos, pirimicarb, augmentant son pouvoir toxique.

Ce POC, prohibé en 2005 par l'Union Européenne et en avril 2011 par la convention de Stockholm, sera effectivement totalement interdit à toute utilisation en 2012, avec des dérogations concernant certaines utilisations pendant 5 ans. Au même titre que la plupart des molécules de cette famille chimique, l'endosulfan est très controversé en raison de sa toxicité aiguë, son potentiel bioaccumulable, son pouvoir de perturbateur endocrinien et sa persistance dans l'environnement.

L'endosulfan est l'un des pesticides les plus toxiques actuellement sur le marché, responsable d'un grand nombre de décès par empoisonnement. Il est reconnu comme neurotoxique, quelle que soit l'espèce. L'EPA aux États-Unis le classe en catégorie I (hautement toxique), alors que l'organisation mondiale de la santé l'a placé dans la classe II (modérément dangereux). Les premiers signes cliniques d'intoxication sont : hyperactivité, tremblements, convulsions, perte de la coordination des mouvements, difficultés respiratoires, nausées et vomissements. Des doses de 35 mg/kg sont létales chez l'Homme et des doses sub-létales peuvent entraîner des dommages cérébraux irréversibles. De nombreuses études menées *in vitro* et *in vivo* le classent comme perturbateur endocrinien de par ses effets toxiques au niveau du développement et de la reproduction (notamment chez les mâles) et ses activités anti-androgéniques (Wilson et coll., 1997 ; Andersen et coll., 2002 ; Lemaire et coll., 2004b ; Orton et coll., 2011).

Les effets de cet organochloré sur les processus de tumorigénèse sont très débattus et il n'est d'ailleurs pas classé par le Circ, l'EPA ou d'autres agences. Toutefois, des études menées *in vitro* suggèrent des mécanismes d'action impliqués dans le développement et la progression tumorale. En effet, des doses sub-létales d'endosulfan (ainsi que ses métabolites) induisent des dommages

à l'ADN et des mutations (Bajpayee et coll., 2006 ; Antherieu et coll., 2007 ; Silva et Beauvais, 2010). De plus, le caractère génotoxique de ce pesticide a été démontré sur les cellules de la lignée HepG2 (cellules issues d'hépatocarcinomes) classiques ou exprimant les différents CYPs (Hashizume et coll., 2010 ; Li et coll., 2011).

Des données de 1978 issues du NCI (*National Cancer Institute*) concernant l'endosulfan ont fait l'objet d'un réexamen. Ainsi, les études menées chez les rats décrivaient des lymphosarcomes chez les mâles et les femelles et des tumeurs du système reproducteur chez les femelles (Reuber, 1981). Des tumeurs hépatiques ont également été observées chez les souris femelles traitées à l'endosulfan (Reuber, 1981).

Au travers des différentes études publiées, les mécanismes de toxicité seraient similaires à ceux du lindane. L'endosulfan est générateur de stress oxydant qui serait à l'origine de la cytotoxicité observée au niveau hépatique (El-Shenawy, 2010 ; Mor et Ozmen, 2010). De plus, comme la majorité des organochlorés, il active le récepteur nucléaire PXR, entraînant une induction des CYP3A4 et 2B6 chez l'homme (Lemaire et coll., 2004b ; Casabar et coll., 2010). En outre, son effet sur les processus apoptotiques semblent dépendre du tissu et du type cellulaire. Ainsi, ce composé inhibe l'apoptose induite et spontanée dans les cellules épidermiques HaCat et l'induit dans les cellules de la lignée HepG2. Des doses sub-létales de ce pesticide entraînent une hépatotoxicité corrélée à une nécrose et un état inflammatoire consécutifs au stress oxydant généré (Omurtag et coll., 2008). Ce statut pourrait constituer un état de prédisposition au développement d'hépatocarcinomes.

En résumé, l'endosulfan qui n'est pas classé à ce jour, est suspecté de présenter des propriétés génotoxiques en particulier sur les cellules de la lignée HepG2. La plupart des études évoquent comme pour le lindane, un stress oxydant à l'origine de la cytotoxicité hépatique.

## **Chlordane**

Ce pesticide organochloré non systémique fut utilisé intensivement entre 1950 et 1970, pour traiter les cultures, les pelouses, les jardins, les forêts et lutter contre les termites. De par sa persistance, sa bioaccumulation et sa forte toxicité pour les organismes vivants, il fut inclus dans la première liste des POPs à la convention de Stockholm. Seule la Chine était encore autorisée à en produire pour usage termiticide dans les habitations.

Le chlordane est absorbé, quelle que soit la voie d'exposition (inhalation, ingestion, contact cutané). Sa métabolisation est très lente avec la génération de métabolites pour la plupart moins toxiques que le produit parent à l'exception

de l'oxychlordane, plus toxique que le chlordane et qui peut se stocker dans les graisses. Ce POC est métabolisé par deux voies de biotransformation, générant des époxydes et des radicaux libres responsables des phénomènes d'hépatotoxicité liés à ce composé (Cassidy et coll., 1994) (figure 21.4).

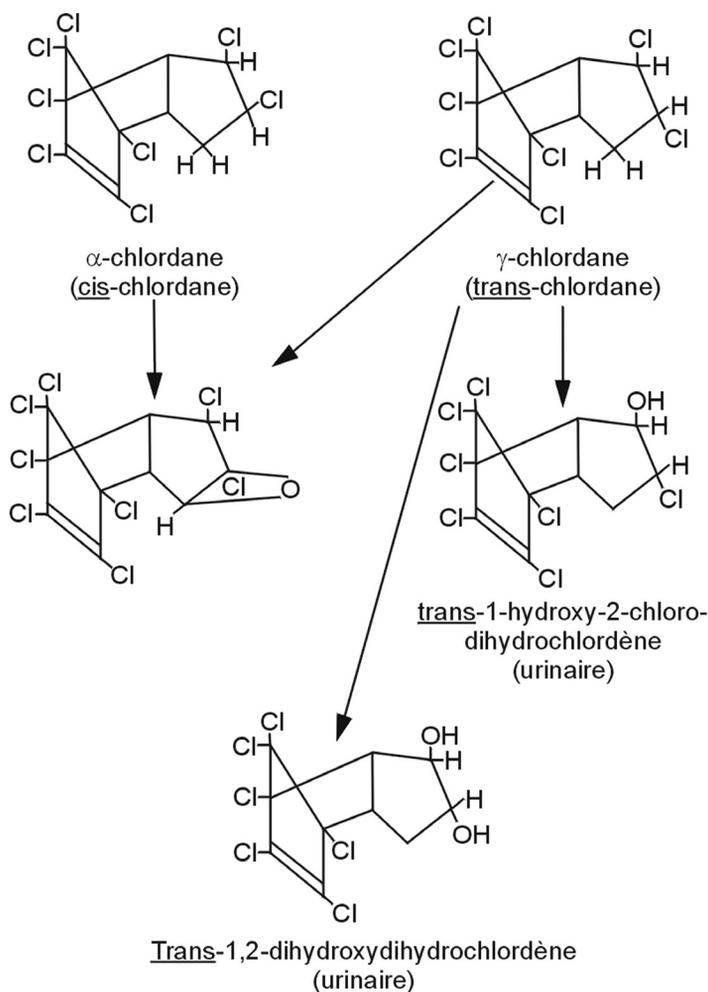


Figure 21.4 : Schéma de métabolisation du chlordane chez les mammifères

Chez l'Homme, l'exposition accidentelle à de fortes doses de chlordane par inhalation entraîne des douleurs thoraciques, des difficultés respiratoires, de la tachycardie, une perte de la coordination, l'engourdissement et/ou des effets gastro-intestinaux (douleurs, diarrhée, nausées et vomissements) (US EPA, 1980). Quatre cas de décès ont été répertoriés et imputés à une intoxication

au chlordane (Ineris, DRC-05-DR187, 2008). Ce composé est neurotoxique, immunotoxique, hépatotoxique et probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2B, Circ).

Des études *in vivo* ont permis de caractériser le chlordane comme agent promoteur tumoral au niveau hépatique. Chez la souris et le rat, ce composé augmente significativement l'incidence de nodules hyperplasiques hépatiques et de carcinomes hépatocellulaires. Il induit également des tumeurs au niveau de la thyroïde (néoplasmes folliculaires) et de la peau (hystiocytomes) (Epstein, 1976 ; US NAS, 1977 ; Telang et coll., 1982), mais ne semble pas posséder de pouvoir génotoxique.

Le chlordane est un activateur du PXR et du CAR (Coumoul et coll., 2002 ; Lemaire et coll., 2006). Une étude a démontré que les phénomènes d'induction des CYPs, d'hépatomégalie, de prolifération des hépatocytes induits par le chlordane étaient absents chez des souris KO pour le PXR et le CAR (Ross et coll., 2010). De plus, les lésions hépatocellulaires provoquées par le chlordane présentent des taux en Bcl-2 et Bcl-xL élevés, confirmant un mécanisme d'inhibition des processus apoptotiques (Christensen et coll., 1999).

En résumé, le chlordane, classé 2B par le Circ est considéré d'après les études *in vivo* comme agent promoteur tumoral au niveau hépatique. Le développement des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses par le chlordane pourrait résulter d'une activation de récepteurs nucléaires (PXR et CAR), phénomène responsable, au moins en partie de l'inhibition de l'apoptose et d'un état de prolifération cellulaire au niveau hépatique.

## Chlordécone

Le chlordécone, insecticide organochloré, est un polluant organique persistant. L'exposition à cet organochloré peut s'effectuer par voie alimentaire, inhalation ou épidermique. Sa structure globale contenant 10 atomes de chlore lui confère une forte hydrophobicité et bioaccumulation en particulier au niveau hépatique et du tissu adipeux. Celle-ci est toutefois nettement inférieure au regard des autres dérivés organochlorés, de même que sa demi-vie qui diffèrent selon les espèces (120-160 j chez l'homme) *versus* plusieurs années pour les autres OC. Sa fonction cétone est à l'origine, chez quelques espèces incluant l'Homme, de sa métabolisation par hydratation suivie de sa glucuroconjugaison puis de son élimination par voie biliaire, incluant un cycle entérohépatique. Une variabilité inter-espèce de ces processus, notamment de la formation du dérivé alcool, est répertoriée, en particulier entre les rongeurs et l'Homme.

Compte tenu des rapports récents sur cette molécule (Multigner et coll., 2007 ; US EPA, 2009 ; INVS, 2009), seul un résumé des études toxicologiques ayant abouti à l'établissement des VTR et à l'évaluation des risques sanitaires sera présenté. L'essentiel des données de cancérogénèse provient de trois sources majeures.

D'une part, des observations et examens cliniques approfondis effectués après la survenue d'une exposition, principalement professionnelle dans une fabrique de chlordécone aux États-Unis à Hopewell (Cannon et coll., 1978 ; Cohn et coll., 1978 ; Guzelian, 1992). Lorsque l'exposition s'est traduite par une charge corporelle dépassant 1 mg/l de chlordécone dans le sang, elle a entraîné un ensemble de symptômes et de signes cliniques regroupés sous la dénomination du « syndrome du Kepone » (nom commercial du chlordécone). Ce syndrome se caractérise, principalement par des troubles neurologiques (tremblements des membres, incoordination motrice, troubles de l'humeur et de la mémoire récente...) accompagné d'une hépatomégalie sans lésions cancéreuses. La sévérité du tableau clinique corrélait à la concentration circulante en chlordécone. Ces signes et symptômes sont progressivement réversibles lorsque l'exposition cesse. Après un suivi de plus de 10 ans, aucune augmentation d'une quelconque pathologie tumorale n'a été identifiée dans cette population de travailleurs exposés. Par ailleurs, une étude épidémiologique menée auprès des populations antillaises a montré que la concentration plasmatique en chlordécone est associée de manière dose-dépendante à un risque augmenté de survenue du cancer de la prostate. Selon les auteurs, la plausibilité biologique de ces associations résiderait dans les propriétés œstrogéniques de la molécule (Multigner et coll., 2010).

D'autre part, des études expérimentales ont été réalisées chez les rongeurs principalement (NCI, 1976 ; Larson et coll., 1979 ; Sirica et coll., 1989). La première (NCI, 1976) conclut à une hyperplasie hépatique et une augmentation des hépatocarcinomes, avec une fréquence plus élevée chez les rats femelles que les mâles et l'inverse chez la souris. Ces tumeurs, non retrouvées dans 15 autres organes analysés, sont bien circonscrites, différenciées et peu vascularisées. Quoiqu'avec des effectifs plus faibles et des résultats moins tranchés, l'étude de Larson et coll. (1979) menée chez le rat confirme la précédente. Cette dernière attribue au chlordécone un rôle de promoteur de cancérogénèse hépatique. Par ailleurs, quelle que soit l'espèce, le chlordécone entraîne les signes du syndrome du Kepone (syndrome clinique caractérisé principalement par des troubles neurologiques accompagnés d'une hépatomégalie et d'une altération de certaines caractéristiques spermatiques chez les mâles). Cependant, la conclusion de ces travaux en termes de risques sanitaires est délicate du fait, soit que les doses d'exposition dans certaines de ces études expérimentales excèdent fortement celles des travailleurs d'Hopewell (chez qui aucune atteinte tumorale hépatique n'a été constatée après un suivi de plus de 10 ans), soit que les témoins historiques présentent une fréquence

de tumeurs anormalement élevée par rapport à la norme admise chez la souris. Des résultats publiés par le *National Toxicology Program Institute of Health* (NTP, 1990) sur un analogue du chlordécone, le mirex, confirme la non-génotoxicité et l'hépatotoxicité de ce dernier, mais contredit en partie certains de ses effets cancérogènes *in vivo* (absence d'effet lié au sexe, foyers tumoraux dans d'autres tissus et absence d'hépatocarcinome).

Enfin, des investigations conduites au niveau cellulaire montrent le caractère non génotoxique (Galloway et coll., 1987 ; Mortelmans et coll., 1998) et œstrogéno-mimétique de cette molécule, avec la particularité d'avoir des propriétés agonistes vis-à-vis de l'ER $\alpha$ , et antagonistes vis-à-vis de l'ER $\beta$  (Palmiter et Mulvihill, 1978 ; Hammond et coll., 1979 ; Kocarek et coll., 1994 ; Lemaire et coll., 2006). Ces données pourraient rendre compte de son potentiel promoteur tumoral décrit *in vivo*. Par ailleurs, à l'instar du phénobarbital, promoteur de cancérogenèse connu provoquant une hyperplasie et une hépatomégalie, le chlordécone provoque l'induction des cytochromes P450, CYP3A4 et 2B6 hépatocytaires tout en transactivant le récepteur nucléaire PXR (Lemaire et coll., 2004a). Enfin, cette molécule a été décrite comme inhibant les jonctions cellulaires et réprimant certaines protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire, telle que la  $\beta$  caténine, dans des cellules épithéliales mammaires (Starcevic et coll., 2001), caractéristiques de composés favorisant la progression et d'invasion tumorale. Cet effet n'a cependant pas été signalé lors des études *in vivo*.

S'agissant de l'évaluation des risques sanitaires, le chlordécone étant dénué de génotoxicité, est considéré par les agences comme présentant un seuil d'action dose-dépendant (voir paragraphe « Estimation des risques »). Les effets critiques retenus pour l'élaboration des Valeurs de Références Toxicologiques ne concernent pas les effets cancérogènes, car ceux-ci sont retrouvés chez les rongeurs seulement, pour des doses élevées, donc non extrapolables à l'Homme. Plus largement, les études laissent apparaître que les effets trouvés chez l'Homme (hépatomégalie, induction enzymatique notamment) sont reproduits chez les rongeurs, mais non l'inverse (forte hépatotoxicité, follicules néoplasiques rongeurs-spécifiques). Le Circ a ainsi classé ce composé dans le groupe 2B (cancérogène possible) (Circ, 1987). Une VTR par exposition orale chronique de 0,0005 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (NOAEL/100) a donc été estimée en prenant les altérations rénales, comme effets critiques. Soulignons, qu'en dépit des fortes expositions des travailleurs de Hopewell, aucun symptôme ou signe de la sphère rénale n'a été observé. La VTR relative à l'exposition aiguë considérant des effets critiques neuronaux est de 0,01 mg.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Afssa, 2007).

En résumé, le chlordécone classé 2B par le Circ et non génotoxique est surtout associé au cancer de la prostate d'après l'étude épidémiologique menée auprès des populations antillaises. Les propriétés œstrogéniques de la molécule pourraient être impliquées dans cette association.

## Pesticides organophosphorés

La plupart des données toxicologiques relatives à ces molécules ont été rapportées dans une monographie du Circ (Circ, 1983). Les travaux complémentaires et postérieurs à cette monographie sont analysés.

### Malathion

Cet insecticide organophosphoré (OP) à action non systémique agit par ingestion, contact ou inhalation. Son principal mode d'action est l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Au plan pharmacocinétique, le malathion est efficacement absorbé par le tractus gastro-intestinal des mammifères, biotransformé puis rapidement excrété par voie urinaire. Ses effets toxiques sont attribués à sa désulfuration oxydative conduisant à la formation du malaaxon au niveau du foie. À faibles doses d'exposition, la formation du malaaxon impliquerait le CYP1A2 tandis qu'à doses plus élevées sont impliqués les CYP2B6 et 3A4 (Buratti et coll., 2005). Le malathion et le malaaxon sont également hydrolysés et détoxifiés par les carboxylestérases, essentiellement au niveau du foie. Des réactions de déalkylation, probablement sous la dépendance des glutathion-S-transférases contribuent vraisemblablement aussi à cette élimination (figure 21.5).

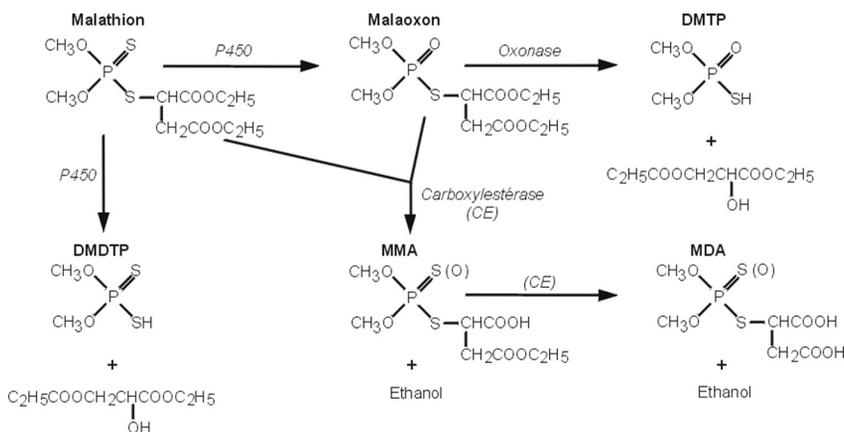


Figure 21.5 : Schéma métabolique du malathion

L'hydrolyse enzymatique significativement plus lente du malathion et du malaaxon par les carboxylestérases d'insectes, rend compte de leurs spécificités d'action par rapport aux mammifères. La toxicité du malathion est de ce fait potentialisée par tout composé capable d'inactiver les carboxylestérases (impuretés techniques, autres esters OP). Le malaaxon constitue à la fois un inhibiteur et un substrat des carboxylestérases mais sa détoxification par hydrolyse apparaît la réaction prédominante.

Les tests réglementaires sur bactéries, levures et drosophiles ne montrent aucun potentiel mutagène du malathion. Il en est de même pour les tests de mutation dominante létale chez la souris et le test UDS (*Unscheduled DNA Synthesis*), qui mesure les capacités de réparation de l'ADN *in vivo* en réponse aux toxiques. Le malathion provoque cependant un accroissement de fréquence d'échanges de chromatides sœurs sur cellules de mammifères ainsi que d'aberrations chromosomiques tant *in vitro* qu'*in vivo* chez la souris. Les études expérimentales sur le malathion et le malaonxon menées chez l'animal ne montrent aucun potentiel cancérigène, ni tératogène ou embryotoxique. Les données épidémiologiques et toxicologiques chez les populations exposées faisant défaut lors de son évaluation par le Circ en 1987, cette molécule est considérée de ce fait comme étant non génotoxique et non-cancérigène (groupe 3 du Circ). Certaines études récentes conduites sur la lignée d'hépatome humain HepG2 d'origine humaine, montrent cependant que le malathion provoque une cytotoxicité, un stress oxydant significatif (mesure de la peroxydation lipidique) et une génotoxicité (essai des Comètes). Son potentiel hépatotoxique a également été démontré chez le rat (Kalender et coll., 2010 ; Moore et coll., 2010).

En résumé, le malathion, considéré pourtant comme non génotoxique et non cancérigène par le Circ en 1987, présente une certaine génotoxicité *in vitro* sur cellules de mammifères, *in vivo* chez la souris et plus récemment sur la lignée d'hépatome humain HepG2 ainsi qu'un potentiel hépatotoxique.

## Parathion

Utilisé pour traiter les sols et les parties aériennes des végétaux, cet organophosphoré (OP) cible également l'acétylcholinestérase. Il est rapidement absorbé par voie épidermique, respiratoire, digestive et oculaire, puis éliminé essentiellement par voie rénale. Le parathion est principalement biotransformé au niveau du foie mais aussi dans d'autres tissus (cerveau, poumons...). Ses effets toxiques sont liés à sa désulfuration oxydative par les cytochromes P450, CYP2B6 et 2C19 aboutissant à la production du paraoxon (Foxenberga et coll., 2011). Ces mêmes enzymes conduisent à sa détoxification via la formation d'alkylphosphates et de p-nitrophénol, qui excrétés par voie urinaire constituent des biomarqueurs d'exposition chez les applicateurs. Le paraoxon est quant à lui détoxifié par les estérases et la paraoxonase 1 (PON1) (figure 21.6).

Concernant la génotoxicité, les tests réglementaires se révèlent négatifs, que ce soit en présence ou en absence de systèmes d'activation métabolique. En termes de cancérogenèse, certaines études menées par voie orale chez les rats mâles et femelles montrent un accroissement significatif et dose-dépendant des tumeurs cortico-surréaliennes, essentiellement des adénomes. Chez les mâles, des carcinomes du pancréas et des adénomes folliculaires de la thyroïde sont observés. Ces données ne sont pas confirmées par d'autres études menées

chez le rat et les résultats obtenus chez la souris (voie orale) ne montrent aucune augmentation significative du nombre de tumeurs. La difficulté d'interprétation de ces études, du fait des courtes périodes d'exposition, du faible nombre d'animaux et de tissus examinés, ainsi que du nombre réduit de tumeurs, a conduit le Circ à classer le parathion dans le groupe 3 (« Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme »). Au total, les études épidémiologiques chez les populations exposées faisant défaut, cette molécule est de ce fait considérée comme non génotoxique et non cancérogène. Cependant, à l'instar du malathion, des études récentes menées sur la lignée d'hépatome HepG2 démontre que le parathion (ainsi que le méthyl-parathion) induit un stress oxydant (mesure de la peroxydation lipidique) et une génotoxicité (essai des Comètes) significatifs (Unaldi Coral et coll., 2009 ; Edwards et coll., 2011).

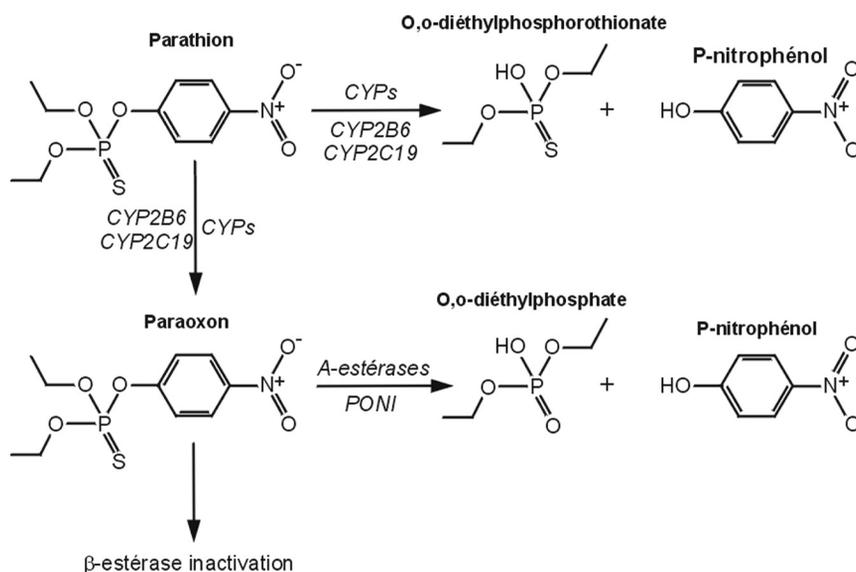


Figure 21.6 : Voies de biotransformation du parathion

En résumé, le parathion est considéré comme non génotoxique et non cancérogène par le Circ. Cependant, comme pour le malathion, des études récentes évoquent l'apparition d'un stress oxydant et des effets génotoxiques associés à son exposition.

### Méthyl-parathion

Cet insecticide de contact, agissant également par voie digestive, est comme les précédents composés organo-phosphorés, un inhibiteur de l'activité cholinestérase. Facilement absorbé par voie orale, épidermique et respiratoire, il

se distribue de façon très rapide dans les tissus de l'organisme, puis est majoritairement éliminé par les urines. Ses principaux métabolites formés au niveau du foie sont le para-nitrophénol, le diméthyl phosphate et le méthylparaoxon formé quelques minutes après son administration. Ce dernier, inhibiteur actif de l'acétylcholinestérase, est responsable de sa toxicité (figure 21.7).

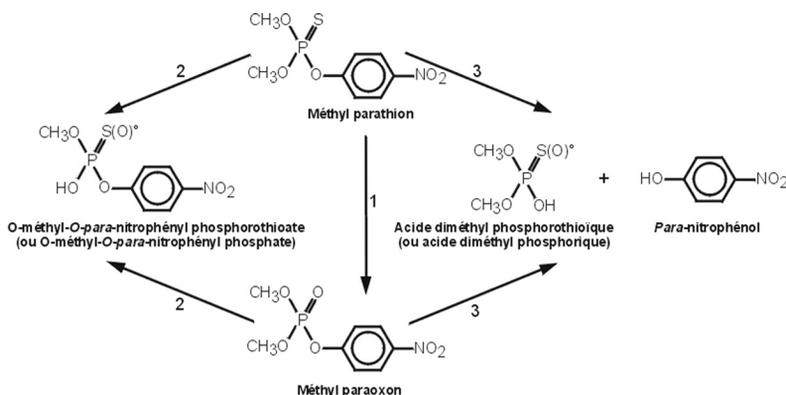


Figure 21.7 : Voies de biotransformation du méthyl-parathion

Les réactions 2 et 3 font intervenir les glutathion alkyl et aryl transférases, respectivement, la formation du para-nitrophénol pouvant également être catalysée par des hydrolases microsomiales ou non microsomiales. L'excrétion urinaire du para-nitrophénol est un bioindicateur d'exposition à cet organophosphoré.

Le méthyl-parathion apparaît faiblement ou non mutagène dans les systèmes bactériens (diverses souches de *Salmonella typhimurium*, en présence de systèmes biotransformant ou pas) et *Drosophila melanogaster*, mais il l'est chez la levure. Cependant, dans plusieurs modèles de cellules de mammifères (V79 hamster chinois, cellules lymphoïdes humaines B35M), il induit l'échange de chromatides sœurs ainsi que certaines mutations, mais ne provoque ni d'aberrations chromosomiques, ni de synthèse non programmée de l'ADN (test UDS). Ceci est également vrai *in vivo* chez la souris où les tests de mutation dominante létale et d'anormalités chromosomiques se révèlent négatifs. Il y a au total suffisamment d'arguments montrant que le méthyl-parathion est génotoxique dans nombre de systèmes cellulaires, mais non chez les organismes vertébrés. En ce qui concerne son potentiel cancérigène, aucun effet n'a été rapporté après son administration par voie orale chez les rongeurs, mais son caractère tératogène a été montré chez la souris, mais non chez le rat. Faute de données épidémiologiques et toxicologiques chez l'homme lors de son évaluation par le Circ en 1987, le méthyl-parathion est classé comme molécule non génotoxique et non cancérigène (groupe 3 du Circ, 1987). Des publications postérieures à ces évaluations démontrent néanmoins, que comme le malathion et le parathion, cette molécule est génératrice de stress

oxydant et qu'elle présente un caractère génotoxique et pro-néoplasique avéré (Unaldi Coral et coll., 2009 ; Edward et coll., 2013).

En résumé, le méthyl-parathion classé comme non génotoxique et non cancérogène présente cependant des propriétés mutagènes chez la levure, une certaine génotoxicité dans divers modèles cellulaires. Des travaux récents, lui attribuent un caractère génotoxique et pro-néoplasique.

## Autres pesticides

### Atrazine

L'atrazine ou 2-chloro-4-(éthylamine)-6-(isopropylamine)-s-triazine, est un herbicide de la famille chimique des triazines (figure 21.8). Interdite dans l'Union Européenne depuis 2004, l'atrazine est toujours utilisée dans un grand nombre de pays pour le traitement des mauvaises herbes dans de nombreuses cultures annuelles ou pérennes. C'est l'un des herbicides les plus couramment utilisés. L'atrazine inhibe le transport d'électrons nécessaire au mécanisme de la photosynthèse. Peu d'intoxications aiguës à l'atrazine ont été répertoriées chez l'Homme. Quelques cas cliniques d'inflammation cutanée ont été décrits. En outre, aucune manifestation toxique n'a été observée chez des personnes ayant ingéré intentionnellement (suicides) cet herbicide. Ces données semblent suggérer une apparente innocuité de l'atrazine à court terme (US EPA, 2003b ; Loosli, 1995).

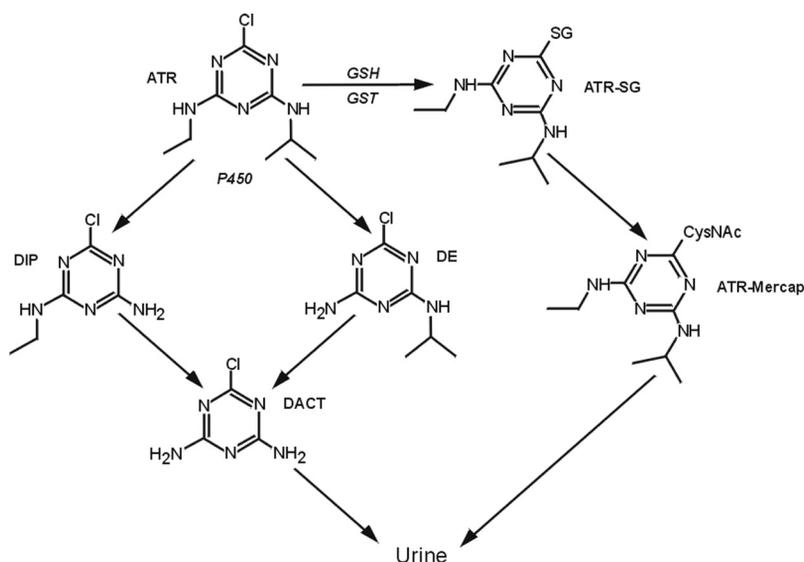


Figure 21.8 : Voies de biotransformation de l'atrazine (ATR) chez les mammifères

*In vivo*, ce composé entraîne chez les animaux de laboratoire des irritations modérées ou faible au niveau de la peau et des yeux, respectivement (US EPA, 2010). Après ingestion, les signes d'intoxication concernent le système cardio-vasculaire (chien), le foie (rat, souris, cochon), les reins (rat et cochon) et le système endocrinien (rat). Il apparaît que la plupart des troubles observés après ingestion chronique d'atrazine concernent des altérations endocriniennes (action au niveau de l'hypophyse, métabolisme des stéroïdes). On note une dérégulation des niveaux d'hormone lutéïnisante, d'œstradiol, de progestérone et de prolactine chez le rat, créant chez les femelles une diminution de l'activité œstrogénique et donc une perturbation du cycle ovarien (infertilité, arrêt du développement embryonnaire). Cet herbicide entraîne également des troubles chez la descendance, avec des courbes de diminution de poids réduites chez les nouveau-nés dues à la réduction de la lactation (en particulier du taux de prolactine chez les mères) (Birnbaum et Fenton, 2003).

Le lien entre atrazine et tumorigenèse chez l'homme fait encore débat à l'heure actuelle. Des études menées *in vivo* chez les rats ont mis en évidence l'apparition précoce de tumeurs des glandes mammaires, de l'hypophyse, de l'utérus (Wetzel et coll., 1994), et des atteintes hématopoïétiques (Mencoboni et coll., 1992 ; Pinchuk et coll., 2007). L'atrazine ne semble pas être génotoxique et son pouvoir de promoteur de tumeurs est imputé à ses capacités de perturbateur endocrinien (Devos et coll., 2003).

En résumé, l'atrazine est considérée comme une molécule non génotoxique. Ses propriétés de perturbateur endocrinien pourraient être responsables des tumeurs précoces observées chez le rat.

## Captane

Le captane appartient au groupe des phtalimides. Il est caractérisé par un anneau cyclohexane. Le captane est un dérivé fongicide non systémique à spectre large. Hormis son utilisation agronomique, cette molécule est utilisée pour ses propriétés dans les peintures, stabilisateurs, colles, laques, papiers, plastique, cuir, le savon, dans certains sprays vétérinaires... La grande majorité des tests classiques et réglementaires attestent que le captane présente une génotoxicité (test d'Ames, mutations sur plusieurs loci, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs...). Les tests du micronoyau sur érythrocytes et d'anomalie chromosomique effectuée après traitement *in vivo* chez les rongeurs, apparaissent négatifs et le test de mutations dominantes létales reste controversé. L'ensemble de ces données a été jugé insuffisant, notamment par l'EPA, pour classer ce composé comme génotoxique chez les mammifères. Le captane est donc considéré comme non-génotoxique

présentant de ce fait un seuil d'action toxicologique dose dépendant<sup>66</sup>. Cet effet non-génotoxique n'est cependant pas prouvé à ce jour.

Par ailleurs, son administration répétée chez des souris conduit à une dérégulation de l'expression des cytochromes P450 hépatique et à une induction d'espèces pro-oxydantes. Les expériences complémentaires menées *in vitro* démontrent que le mécanisme d'inhibition serait directement dû aux métabolites et non au composé parent (Paolini et coll., 1999). Cela est confirmé par les données métaboliques (Berthet et coll., 2012, voir figure 21.9), conduisant l'EPA à supposer l'implication de métabolites hautement réactifs du captane, en particulier des dérivés thiophosgène et/ou tetrahydrophthalimide, dans son effet cancérogène. Ces métabolites sont formés et souvent retrouvés aux niveaux du duodénum, de l'urine et du sang, où ils pourraient exercer leurs effets délétères.

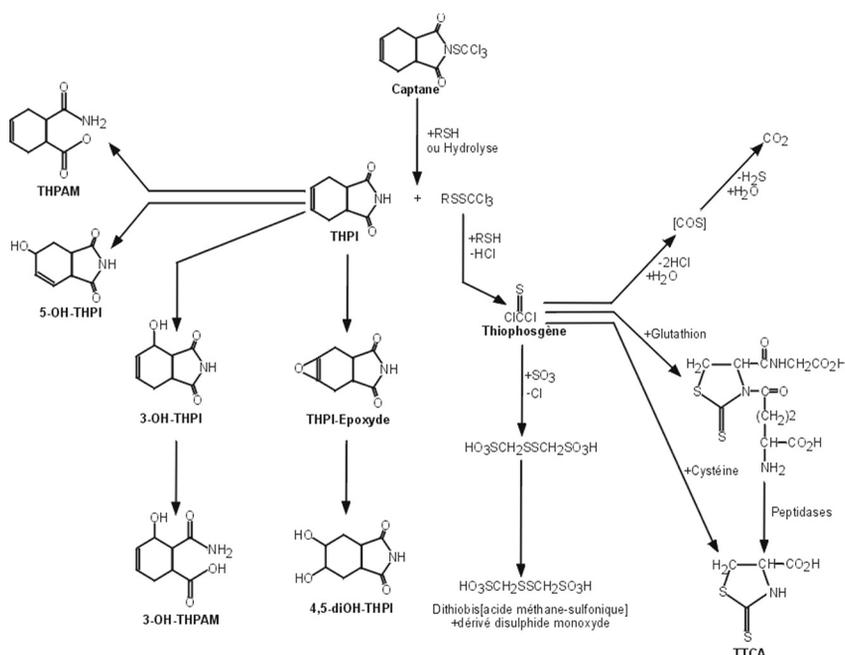


Figure 21.9 : Voies de biotransformation du captane *in vivo* chez l'animal (d'après Bertet et coll., 2011)

En termes de cancérogénicité, les études expérimentales conduites chez les rongeurs, indiquent, qu'administrée par voie alimentaire, cette molécule provoque des adénomes et carcinomes intestinaux (essentiellement au niveau

66. <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2004/November/Day-24/ p26083.htm>

de la partie proximale du duodénum) chez la souris et quel que soit le sexe, mais non chez le rat. Le captane est considéré par l'EPA comme cancérigène potentiel, mais uniquement à des doses élevées et chroniques, à l'origine d'une cytotoxicité et d'une hyperplasie cellulaire régénérative. Ces effets sont doses dépendantes et réversibles après exposition (US EPA, 2004, 2005). Compte tenu de ces mécanismes d'action, le captane serait non-cancérigène à de faibles niveaux de doses auxquelles les populations humaines seraient exposées. Sur ces bases, il n'a pu être classé par le Circ quant à sa cancérigénicité pour l'homme (groupe 3).

En résumé, le captane, considéré par l'EPA comme cancérigène potentiel à doses élevées et chroniques (non classé par le Circ), induit une cytotoxicité et une hyperplasie cellulaire régénérative.

**En conclusion**, l'objectif de cette analyse était de tenter de mettre en relation les mécanismes d'action cellulaires et moléculaires de molécules phytopharmaceutiques, avec certains de leurs effets cancérigènes avérés ou suspectés, notamment à partir des études épidémiologiques. Dans l'impossibilité d'être exhaustifs, la démarche proposée ici est fondée uniquement sur un certain nombre de molécules appartenant à diverses familles chimiques (organophosphorés, organochlorés...). Celles-ci ont été sélectionnées, d'une part en fonction des données épidémiologiques issues de l'*Agricultural Health Study*, d'autre part selon leurs tonnages annuels, enfin suivant leur classement en termes de cancérigénicité. Au niveau des mécanismes d'action, les publications de bonne qualité, traitant des processus cellulaires et moléculaires mettent en évidence des mécanismes d'altérations du matériel génétique, de déséquilibre des processus de survie et de mort cellulaires, de liaison à des récepteurs nucléaires et hormonaux vitaux, de bioactivation métabolique et de génération de stress oxydant. Ces informations ont pu être croisées avec les données toxicologiques réglementaires (essentiellement issues de l'expérimentation animale) et celles des agences d'évaluation des risques (indices de risque, valeurs toxicologiques de référence).

L'analyse bibliographique montre que la plupart des pesticides provoquent des perturbations cellulaires et moléculaires majeures : modification d'expression des cytochromes P450, glucuro- et glutathion-transférases, production d'espèces oxygénées (induction de NFkB, HSP70, c-fos, GADD153...), génotoxicité (pré- ou post-bioactivation), induction de cascades de MAP kinases.... Plusieurs (lindane, dieldrine, aldicarbe...) présentent des effets anti-apoptotiques avérés (inhibition des caspases, induction des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2...), liés aux cancers. Ces effets étroitement reliés, varient cependant entre les espèces, les individus et les tissus (foie, épiderme...) et sont souvent d'origine métabolique. Ces molécules interagissent de plus avec de nombreux récepteurs nucléaires/hormonaux

humains gouvernant des voies de signalisation cellulaires physiologiquement primordiales. De nombreux composés organochlorés, pyréthrinoides, organophosphorés, activent en particulier le récepteur nucléaire PXR, régulant le métabolisme des hormones stéroïdes et des sels biliaires, tout en induisant les CYP3A4 et 2B6 (hépatocytes humains), placés sous son contrôle. Après fixation sur ce récepteur, le lindane dérégule en particulier l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (CYP, GST et GSTa2) et les voies de signalisation liées au stress (PKCs, eIF2b) ou à la mort cellulaire. Des données mécanistiques explicatives sont ainsi apportées quant aux effets hépatotoxiques et cancérogènes montrés *in vivo* chez le rat en réponse à cette molécule, et suspectés (mais non retrouvés) chez l'Homme.

De plus, le pouvoir antagoniste, notamment des organochlorés vis-à-vis du récepteur aux androgènes a été largement mis en évidence, la plupart activant également les récepteurs aux œstrogènes (ERA/b), avec des actions contraires selon les isoformes a et b. D'autres activent les récepteurs aux rétinoïdes RARb/g (mais non RARa et RXR), tout en induisant le CYP26A1 placé sous leur contrôle, résultat original d'importance toxicologique, puisque les RARs interviennent dans nombre de fonctions vitales (morphogénèse, métabolisme des rétinoïdes...). En ce qui concerne le récepteur d'aryl d'hydrocarbure AhR, il apparaît de façon inattendue, qu'à l'inverse des ligands prototypes (dioxine, hydrocarbures aromatiques polycycliques...), certains composés (2,4-D, carbaryl, thiabendazole...) sont capables d'induire les cytochromes P450 CYP1A1/2, sans emprunter cette voie de signalisation classique. D'autres molécules agissent également sur les cascades de MAP kinases, éléments clés des voies de transduction du signal intracellulaire, impliqués dans d'innombrables processus biologiques. Les travaux démontrent que plusieurs organochlorés (endosulfan, lindane...) activent les voies kinases (ERK1/2, JNK) et les PKCs, inhibent l'apoptose hépatocytaire (lindane) et s'avèrent génotoxiques sans bioactivation préalable (endosulfan). Le lindane perturbe en outre considérablement les processus d'autophagie tout en entraînant parallèlement une inhibition de l'apoptose hépatocytaire, attestée par la réduction durable de la protéine anti-apoptotique Bcl-xL, l'inhibition des activités caspases-3 et -9 et de la protéine pro-apoptotique Bax. La dérégulation de ces processus de protection cellulaire (apoptose et autophagie) aboutit *in fine* à une mort de type nécrotique, trois cascades signalétiques qui sont très étroitement inter-connectées. L'inhibition de l'apoptose et l'induction de la nécrose résultent de l'activation des PKCs, consécutive à leur pouvoir pro-oxydant. Plusieurs études toxicogénomiques confirment finalement que de nombreux pesticides provoquent des perturbations transcriptionnelles significatives de gènes impliqués dans d'innombrables fonctions biologiques. Celles-ci ainsi que les altérations phénotypiques et génotypiques précoces sont à notre sens très insuffisamment prises en considération dans les dossiers d'enregistrement.

Ainsi, l'apport des études mécanistiques cellulaires et moléculaires, qu'elles soient menées *in vivo* ou *in vitro*, apparaît essentiel dans l'estimation des risques sanitaires potentiels des xénobiotiques environnementaux. Ces mécanismes conditionnent la réaction au stress environnemental et déterminent la réponse adaptative de la cellule, et donc de l'organisme. La « décision » que prendra la cellule face à une agression chimique dépendra d'une quantité importante de paramètres allant de sa capacité à apprécier le danger (découlant de la variabilité inter-individuelle et/ou du polymorphisme génétique ou de réponse), des signaux mis en jeu, des facteurs de prédispositions présents dans l'organisme... La connaissance des paramètres génétiques, épigénétiques ou de signalisation impliqués dans le développement de tumeurs, mais également dans l'établissement d'un climat favorable au processus de cancérogenèse, apparaît donc primordiale dans l'évaluation des risques sanitaires. Dans ce cadre, la connaissance des processus moléculaires engagés est essentielle et permet de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs prédictifs témoignant d'une relation moléculaire entre l'exposition aux pesticides et les facteurs de cancérogenèse.

Pourtant, bien qu'indispensable, l'identification de tels mécanismes d'actions et de biomarqueurs *in vitro* ne suffit pas en elle-même, à prévoir la survenue de pathologies pesticides-dépendantes. Il est nécessaire de les confronter aux propriétés de réactivité chimique, de métabolisme, aux données toxicologiques animales, épidémiologiques... Le développement d'outils de gestion/traitement de données et de modélisation mathématique est primordial au succès de cette approche, où les modèles d'exposition, de relations dose-réponse, toxicocinétiques, de biologie systémique intégrant le polymorphisme de réponse aux toxiques tiennent une place prépondérante. Seule une telle approche intégrative de la réponse physiologique, peut *in fine* conduire à l'objectif d'une toxicologie prédictive, c'est-à-dire capable d'anticiper les propriétés toxicologiques des pesticides à partir d'expériences *in vitro* et *in silico*, ainsi que des données *in vivo* et épidémiologiques disponibles, en réduisant le recours systématique à l'animal, scientifiquement et éthiquement critiquable.

L'analyse des mécanismes d'action confirme cependant que les risques sanitaires liés à l'exposition à ces molécules doivent être reconsidérés avec attention. Elle souligne qu'en dépit des études toxicologiques réglementaires, aboutissant à la mise sur le marché des pesticides, un certain nombre de leurs effets biologiques chez l'Homme ne sont pas suffisamment pris en considération par la réglementation, surtout lors d'expositions à faibles doses, de longue durée et sous forme de mélanges. Le regroupement des données épidémiologiques, des données de toxicologie réglementaire et fondamentale permet néanmoins d'apporter un grand nombre d'arguments sur la plausibilité d'une relation entre pesticides et cancer.

**BIBLIOGRAPHIE**

AFSSA. Avis du 6 septembre 2007. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des données scientifiques sur la toxicité du chlordécone en vue d'une éventuelle révision des limites tolérables d'exposition proposées par l'Afssa en 2003. <http://www.afssa.fr/Documents/RCCP2007sa0305.pdf>

ANDERSEN HR, VINGGAARD AM, RASMUSSEN TH, GJERMANDSEN IM, BONEFELD-JURGENSEN EC. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, **179** : 1-12

ANONYME. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 311-316

ANTHERIEU S, LEDIRAC N, LUZY AP, LENORMAND P, CARON JC, RAHMANI R. Endosulfan decreases cell growth and apoptosis in human HaCaT keratinocytes: partial ROS-dependent ERK1/2 mechanism. *J Cell Physiol* 2007, **213** : 177-186

BADAWI AF, CAVALIERI EL, ROGAN EG. Effect of chlorinated hydrocarbons on expression of cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 and 2- and 4-hydroxylation of 17beta-estradiol in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 2000, **21** : 1593-1599

BAJPAYEE M, PANDEY AK, ZAIDI S, MUSARRAT J, PARMAR D, et coll. DNA damage and mutagenicity induced by endosulfan and its metabolites. *Environ Mol Mutagen* 2006, **47** : 682-692

BAUMANN K, ANGERER J, HEINRICH R, LEHNERT G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. I. Body burden of HCH-isomers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980, **47** : 119-127

BERTHET A, BOUCHARD M, VERNEZ D. Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in dermally exposed volunteers. *J Appl Toxicol* 2012, **2(3)** : 202-209

BIRNBAUM LS, FENTON SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 389-394

BOYER B, VALLÈS AM, EDME N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions. *Biochem Pharmacol* 2000, **60** : 1091-1099

BURATTI FM, D'ANIELLO A, VOLPE MT, MENEGUZZI A, TESTAI E. Malathion bioactivation in the human liver: the contribution of different cytochrome p450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 2005, **33** : 295-302

BUTTERWORTH BE, ELDRIDGE SR, SPRANKLE CS, WORKING PK, BENTLEY KS, HURTT ME. Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. *Environ Mol Mutagen* 1992, **20** : 148-155

CANNON SB, VEAZEY JMJR, JACKSON RS, BURSE VW, HAYES C, et coll. Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol* 1978, **107(6)** : 529-537

CASABAR RC, DAS PC, DEKREY GK, GARDINER CS, CAO Y, et coll. Endosulfan induces CYP2B6 and CYP3A4 by activating the pregnane X receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010, **245** : 335-343

- CASSIDY RA, VORHEES CV, MINNEMA DJ, HASTINGS L. The effects of chlordane exposure during pre- and postnatal periods at environmentally relevant levels on sex steroid-mediated behaviors and functions in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **126** : 326-337
- CHEN L, DING L, JIN H, SONG D, ZHANG H, et coll. The determination of organochlorine pesticides based on dynamic microwave-assisted extraction coupled with on-line solid-phase extraction of high-performance liquid chromatography. *Anal Chim Acta* 2007, **589** : 239-246
- CHRISTENSEN JG, ROMACH EH, HEALY LN, GONZALES AJ, ANDERSON SP, et coll. Altered bcl-2 family expression during non-genotoxic hepatocarcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 1999, **20** : 1583-1590
- CHRISTOFORI G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006, **441** :444-450
- CIRC. Some Halogenated Hydrocarbons, IARC Monographs Volume 20, 1979
- CIRC. Miscellaneous Pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* Volume 30, 1983
- CIRC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* (suppl 7), 1987
- COHN WJ, BOYLAN JJ, BLANKE RV, FARISS MW, HOWELL JR, GUZELIAN PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978, **298** : 243-248
- COUMOUL X, DIRY M, BAROUKI R. PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. *Biochem Pharmacol* 2002, **64** : 1513-1519
- DAVIS KJ, FITZHUGH OG. Tumorigenic potential of aldrin and dieldrin for mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1962, **4** : 187-189
- DAVIES JE, DEDHIA HV, MORGADE C, BARQUET A, MAIBACH HI. Lindane poisonings. *Arch Dermatol* 1983, **119** : 142-144
- DEVOS S, BOSSCHER KD, STAELS B, BAUER E, ROELS F et coll. Inhibition of cytokine production by the herbicide atrazine; search for nuclear receptor targets. *Biochemical Pharmacology* 2003, **65** : 303-308
- DITRAGLIA D, BROWN DP, NAMEKATA T, IVERSON N. Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand J Work Environ Health* 1981, **7** (suppl 4) : 140-146
- EL-SHENAWY NS. Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. *Toxicol in Vitro* 2010, **24** : 1148-1157
- EPSTEIN SS. The carcinogenicity of dieldrin. Part I. *Sci Total Environ* 1975, **4** : 1-52
- EPSTEIN SS. Carcinogenicity of heptachlor and chlordane. *Sci Total Environ* 1976, **6** : 103-154
- EDWARDS FL, YEDJOU CG, TCHOUNWOU PB. Involvement of oxidative stress in methyl parathion and parathion-induced toxicity and genotoxicity to human liver carcinoma (HepG2) Cells. *Environ Toxicol* 2013, **28** : 342-348

- FARBER E. Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: GHA Clowes memorial lecture. *Cancer Res* 1984, **44** : 5463-5474
- FAUSTO N, WEBBER EM. Control of liver growth. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993, **3** : 117-135
- FERNANDEZ V, MASSA L, QUIÒONES L, SIMON-GIAVAROTTI KA, GIAVAROTTI L et coll. Effects of gamma-hexachlorocyclohexane and L-3,3',5-triiodothyronine on rat liver cytochrome P450E1-dependent activity and content in relation to microsomal superoxide radical generation. *Biol Res* 2003, **36** : 359-365
- FOXENBERGARJ, ELLISONACA, KNAAKAJB, MABC, OLSONAJR. Cytochrome P450-specific human PBPK/PD models for the organophosphorus pesticides: Chlorpyrifos and parathion. *Toxicology* 2011, **285** : 57-66
- FROMEIN J. Hypothesis: chemical carcinogenesis mediated by a transiently active carcinogen receptor. *Cytogenet Cell Genet* 2000, **91** : 102-104
- GALLOWAY SM, ARMSTRONG MJ, REUBEN C, COLMAN S, BROWN B, et coll. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987, **10** (suppl 10) : 1-175
- GANDINI S, AUTIER P, BONIOL M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol* 2011, **107** : 362-366
- GOMES-CARNEIRO MR, RIBEIRO-PINTO LF, PAUMGARTTEN FJ. Environmental risk factors for gastric cancer: the toxicologist's standpoint. *Cad Saude Publica* 1997, **13** (suppl 1) : 27-38
- GRASL-KRAUPP B, BURSCH W, RUTTKAY-NEDECKY B, WAGNER A, LAUER B, SCHULTE-HERMANN R. Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 9995-9999
- GUZELIAN PS. The clinical toxicology of chlordecone as an example of toxicological risk assessment for man. *Toxicol Lett* 1992, **64-65** : 589-56
- HAMMOND B, KATZENELLENBOGEN BS, KRAUTHAMMER N, MCCONNELL J. Estrogenic activity of the insecticide chlordécone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, **76** : 6641-6645
- HARRIS CJ, WILLIFORD EA, KEMBERLING SR, MORGAN DP. Pesticide intoxications in Arizona. *Ariz Med* 1969, **26** : 872-876
- HASHIZUME T, YOSHITOMI S, ASAH I, UEMATSU R, MATSUMURA S et coll. Advantages of human hepatocyte-derived transformants expressing a series of human cytochrome p450 isoforms for genotoxicity examination. *Toxicol Sci* 2010, **116** : 488-497
- HEIDELBERGER C. Chemical carcinogenesis. *Cancer* 1977, **40** : 430-433
- HONG HL, BOORMAN GA. Residual myelotoxicity of lindane in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993, **21** : 500-507
- HUBER MA, KRAUT N, BEUG H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005, **17** : 548-558

- HUFF J. Animal and human carcinogens. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : A341-342
- HUTTER CM, CHANG-CLAUDE J, SLATTERY ML, PFLUGEISEN BM, LIN Y et coll. Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci. *Cancer Res* 2012, **72** : 2036
- IKEGUCHI M, HIROOKA Y, KAIBARA N. Quantitative analysis of apoptosis-related gene expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002, **95** : 1938-1945
- INVS, DIEYE M, QUENEL P, GORIA S, BLATEAU A, COLONNA M, AZALOUX H. Étude de la répartition spatiale des cancers possiblement liés à la pollution des sols par les pesticides organochlorés, en Martinique. 2009
- JUNQUEIRA V, SIMIZU K, VAN HALSEMA L, KOCH O, BARROS S, VIDELA L. Lindane-induced oxidative stress. I. Time course of changes in hepatic microsomal parameters, antioxidant enzymes, lipid peroxidative indices and morphological characteristics. *Xenobiotica* 1988, **18** : 1297-1304
- KALENDER S, UZUN FG, DURAK D, DEMIR F, KALENDER Y. Malathion-induced hepatotoxicity in rats: the effects of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol* 2010, **48** : 633-638
- KALLURI R, NEILSON EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003, **112** : 1776-1784
- KAMENDULIS LM, KOLAJA KL, STEVENSON DE, WALBORG EF, KLAUNIG JE. Comparative effects of dieldrin on hepatic ploidy, cell proliferation, and apoptosis in rodent liver. *J Toxicol Environ Health A* 2001, **62** : 127-141
- KISO S, KAWATA S, TAMURA S, ITO N, TAKAISHI K, et coll. Alteration in growth regulation of hepatocytes in primary culture obtained from cirrhotic rat: poor response to transforming growth factor-beta 1 and interferons. *Hepatology* 1994, **20** : 303-1308
- KLAUNIG JE, KAMENDULIS LM, XU Y. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 2000, **19** : 543-555
- KLIMISCH HJ, ANDREAE E, TILLMANN U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data. *Reg Tox Pharm* 1997, **25** : 1-5
- KOCAREK TA, SCHUETZ EG, GUZELIAN PS. Regulation of cytochrome P450 2B1/2 mRNAs by Kepone (chlordecone) and potent estrogens in primary cultures of adult rat hepatocytes on Matrigel. *Toxicol Lett* 1994, **71** : 183-196
- KOLAJA K, STEVENSON D, JOHNSON J, WALBORG E, KLAUNIG JE. Subchronic effects of dieldrin and phenobarbital on hepatic DNA synthesis in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **29** : 219-228
- LARSON PS, EGLE JL, HENNIGAR GR, LANE RW, BORZELLECA JF. Acute, subchronic, and chronic toxicity of chlordecone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **48** : 29-41
- LAUFFENBURGER D, HORWITZ A. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 1996, **84** : 359-369
- LEE JM, DEDHAR S, KALLURI R, THOMPSON EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006, **172** : 973-981

- LEMAIRE G, DE SOUSA G, RAHMANI R. A PXR reporter gene assay in a stable cell culture system: CYP3A4 and CYP2B6 induction by pesticides. *Biochem Pharmacol* 2004a, **68** : 2347-2358
- LEMAIRE G, TEROUANNE B, MAUVAIS P, MICHEL S, RAHMANI R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004b, **196** : 235-246
- LEMAIRE G, MNIF W, PASCUSI JM, PILLON A, RABENOELINA F, et coll. Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicol Sci* 2006, **91** : 501-509
- LESSEUR C, GILBERT-DIAMOND D, ANDREW AS, EKSTROM RM, LI Z et coll. A case-control study of polymorphisms in xenobiotic and arsenic metabolism genes and arsenic-related bladder cancer in New Hampshire. *Toxicol Lett* 2012, **210** : 100-106
- LI D, LIU J, LI J. Genotoxic evaluation of the insecticide endosulfan based on the induced GADD153-GFP reporter gene expression. *Environ Monit Assess* 2011, **176** : 251-258
- LIU Y, WANG H, LIN T, WEI Q, ZHI Y, et coll. Interactions between cigarette smoking and XPC-PAT genetic polymorphism enhance bladder cancer risk. *Oncol Rep* 2012, **28** : 337-345
- LOOSLI R. Epidemiology of atrazine. *Rev Environ Contam Toxicol* 1995, **143** : 47-57
- LUCH A. Nature and nurture-lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005, **5** : 113-125
- MAJUMDAR SK, KOPELMAN HA, SCHNITMAN MJ. Dieldrin-induced chromosome damage in mouse bone-marrow and WI-38 human lung cells. *J Hered* 1976 **67**(5) : 303-307
- MCDONALD JC, MCDONALD AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996, **9** : 1932-1942
- MEIERHENRY E, RUEBNER B, GERSHWIN ME, HSIEH LS, FRENCH SW. Dieldrin-induced mallory bodies in hepatic tumors of mice of different strains. *Hepatology* 1983, **3** : 90-95
- MENCOBONI M, LERZA R, BOGLIOLO G, FLEGO G, PANNACCIULLI I. Effect of atrazine on hemopoietic system. *In Vivo* 1992, **6** : 41-44
- MICHALOPOULOS GK, DEFRANCES MC. Liver regeneration. *Science* 1997, **276** : 60-66
- MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A, VINEIS P, WILL. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematology-malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1076** : 366-377
- MOLLER S, BECKER U, GRONBAEK M, JUUL A, WINKLER K, SKAKKEBAEK NE. Short-term effect of recombinant human growth hormone in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1994, **21** : 710-717
- MOORE PD, YEDJOU CG, TCHOUNWOU PB. Malathion-induced oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells. *Environ Toxicol* 2010, **25** : 221-226

MOR F, OZMEN O. Effect of vitamin C in reducing the toxicity of endosulfan in liver in rabbits. *Exp Toxicol Pathol* 2010, **62** : 75-80

MORTELMANS K, HAWORTH S, LAWLOR T, SPECK W, TAINER B, ZEIGER E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. 1998. *Environ Mutagen* 1986, **8** (suppl 7) : 1-119

MULTIGNER L, CORDIER S, KADHEL P, HUC-TERKI F, BLANCHET P, et coll. Pollution par le chlordécone aux Antilles. Quel impact sur la santé de la population ? *Environnement, Risque et Santé* 2007, **6** : 405-407

MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A, ROMANA M, DELACROIX-MAILLARD H et coll. Chlordécone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010, **28** : 3457-3462

MUNK ZM, NANTEL A. Acute lindane poisoning with development of muscle necrosis. *Can Med Assoc J* 1977, **117** : 1050-1054

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Report on carcinogenesis bioassay of technical grade chlordécone (Kepone) (CAS N° 143-50-0) NTP TR-00 1976 (<http://ntp.niehs.nih.gov/>)

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Bioassays of aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. National Institute of Health, Division of Cancer Cause and Prevention, Carcinogenesis Program, US Department of Health, Education, and Welfare. Bethesda, MD. N°78-821. 1978

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of mirex (CAS No. 2385-85-5) in F344/N rats (feed studies). Research Triangle Park, NC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program. NTP TR 3 13. 1990

NIMS RW, LUBET RA. Induction of cytochrome P-450 in the Norway rat, *Rattus norvegicus*, following exposure to potential environmental contaminants. *J Toxicol Environ Health* 1995, **46** : 271-292

OLIVEIRA PA, COLAÁO A, CHAVES R, GUEDES-PINTO H, DE-LA-CRUZ P, LOPES C. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc* 2007, **79** : 593-616

OLIVER JD, ROBERTS RA. Receptor-mediated hepatocarcinogenesis: role of hepatocyte proliferation and apoptosis. *Pharmacol Toxicol* 2002, **91** : 1-7

OMURTAG GZ, TOZAN A, SEHIRLI AO, SENER G. Melatonin protects against endosulfan-induced oxidative tissue damage in rats. *J Pineal Res* 2008, **44** : 432-438

ORTON F, ROSIVATZ E, SCHOLZE M, KORTENKAMP A. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 794-800

PALMITER RD, MULVIHILL ER. Estrogenic activity of the insecticide kepone on the chicken oviduct. *Science* 1978, **201** : 356-358

PAOLINI M, BARILLARI J, TRESPIDI S, VALGIMIGLI L, PEDULLI GF, CANTELLI-FORTI G. Captan impairs CYP-catalyzed drug metabolism in the mouse. *Chem Biol Interact* 1999, **123** : 149-170

- PINCHUK LM, LEE SR, FILIPOV NM. In vitro atrazine exposure affects the phenotypic and functional maturation of dendritic cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, **223** : 206-217
- PITOT HC, DRAGAN YP. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *Faseb J* 1991, **5** : 2280-2286
- REUBER M. Significance of acute and chronic renal disease in Osborne-Mendel rats ingesting dieldrin or aldrin. *Clin Toxicol* 1980, **17** : 159-170
- REUBER MD. The role of toxicity in the carcinogenicity of endosulfan. *Sci Total Environ* 1981, **20** : 23-47
- RICHARDSON FC, BOUCHERON JA, DYROFF MC, POPP JA, SWENBERG JA. Biochemical and morphologic studies of heterogeneous lobe responses in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 1986, **7** : 247-251
- ROSS J, PLUMMER SM, RODE A, SCHEER N, BOWER CC, et coll. Human constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR) support the hypertrophic but not the hyperplastic response to the murine nongenotoxic hepatocarcinogens phenobarbital and chlordane in vivo. *Toxicol Sci* 2010, **116** : 452-466
- RÖCKEN C, CARL-MCGRATH S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001, **19** : 269-278
- SAVAGNER P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays* 2001, **23** : 912-923
- SHOOK D, KELLER R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev* 2003, **120** : 1351-1383
- SIDDIQUI MK, SAXENA MC, BHARGAVA AK, SETH TD, MURTI CR, KUTTY D. Agrochemicals in the maternal blood, milk, and cord blood: a source of toxicants for prenatals and neonates. *Environ Res* 1981, **24** : 24-32
- SILVA MH, BEAUVAIS SL. Human health risk assessment of endosulfan. I: Toxicology and hazard identification. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010, **56** : 4-17
- SIRICA AE, WILKERSON CS, WU LL, FITZGERALD R, BLANKE RV, GUZELIAN PS. Evaluation of chlordecone in a two-stage model of hepatocarcinogenesis: a significant sex difference in the hepatocellular carcinoma incidence. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 1047-1054
- STARCEVIC SL, BORTOLIN S, WOODCROFT KJ, NOVAK RF. Kepone (chlordecone) disrupts adherens junctions in human breast epithelial cells cultured on matrigel. *In Vivo* 2001, **15** : 289-294
- STARR HG, CLIFFORD NJ. Acute lindane intoxication: a case study. *Arch Environ Health* 1972, **25** : 374-375
- STEVENSON DE, WALBORG EF, NORTH DW, SIELKEN RL, ROSS CE, et coll. Monograph: reassessment of human cancer risk of aldrin/dieldrin. *Toxicol Lett* 1999, **109** : 123-186
- STOREN G. A case of fatal poisoning by jacutin, insecticide and moth protective agent. *Nord Hyg Tidskr* 1955, **36** : 77-81

- SUNDER RAM RAO CV, SHREENIVAS R, SINGH V, PEREZ-ATAYDE A, WOOLF A. Disseminated intravascular coagulation in a case of fatal lindane poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1988, **30** : 132-134
- TAKEHARA T, LIU X, FUJIMOTO J, FRIEDMAN SL, TAKAHASHI H. Expression and role of Bcl-xL in human hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2001, **34** : 55-61
- TELANG S, TONG C, WILLIAMS GM. Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis* 1982, **3** : 1175-1178
- TENNEKES H, ELDER L, KUNZ H. Dose-response analysis of the enhancement of liver tumor formation in CF-1 mice by dieldrin. *Carcinogenesis* 1982, **3** : 941-945
- THIERY JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003, **15** : 740-746
- THIERY JP, SLEEMAN JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006, **7** : 131-142
- UNALDI CORAL N, UCMAN S, YILDIZ H, OZTAS H, DALKILIC S. Potential neoplastic effects of parathion-methyl on rat liver. *J Environ Sci* 2009, **21** : 696-699
- US EPA. Summary of reported pesticide incidents involving chlordane. Pesticide incident monitoring system. US. Environmental Protection Agency, Office of pesticide programs. Washington DC, US. Report, n° 360, 1980 (<http://www.epa.gov/epahome/search.html>)
- US EPA. Health Effects Support Document for Aldrin/Dieldrin, 2003a
- US EPA. Toxicological Profile for Atrazine, 2003b
- US EPA. Captan Cancer Reclassification, Amendment of Registration Eligibility Decision, Notice of Availability, 2004 (<http://epa.gov/EPA-PEST/2004/November/Day-24/>)
- US EPA. NRDC comments on Captan RED, OPP-2004-0296, Jan 24, 2005
- US EPA. IRIS Toxicological Review and Summary Documents for Chlordecone (Kepone) (2009 Final). US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2009
- US EPA. Re-Evaluation of Human Health Effects of Atrazine: Review of Non-Cancer Epidemiology, Experimental Animal and In vitro Studies, 2010
- US NAS. An evaluation of the carcinogenicity of chlordane and heptachlor. *Natl Acad Sci J* Washington, DC, US, 1977
- VIDELA LA, ARISI AC, FUZARO AP, KOCH OR, JUNQUEIRA VB. Prolonged phenobarbital pretreatment abolishes the early oxidative stress component induced in the liver by acute lindane intoxication. *Toxicol Lett* 2000, **115** : 45-51
- VIDELA LA, BARROS SB, JUNQUEIRA VB. Lindane-induced liver oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1990, **9** : 169-179
- WEICHTHAL S, MOASE C, CHAN P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 1117-1125

WETZEL LT, LUEMPERT LG, BRECKENRIDGE CB, TISDEL MO, STEVENS JT, et coll. Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1994, **43** : 169-182

WILLIAMS GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology* 2001, **166** : 3-10

WILSON VS, LEBLANC GA. Endosulfan elevates testosterone biotransformation and clearance in CD-1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **148** : 158-168

XU J, YIN Z, HUANG M, WANG X, GAO W, et coll. Polymorphisms and Cancer risk: a Meta-analysis Based on 33 Case-control Studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012, **13** : 901-907

XUE Y, WANG M, ZHONG D, TONG N, CHU H, SHENG X, ZHANG Z. ADH1C Ile350Val Polymorphism and Cancer Risk : Evidence from 35 Case-Control Studies. *PLoS One* 2012, **7** : e37227

YUSPA SH, HENNINGS H, LICHTI U, KULESZ-MARTIN M. Organ specificity and tumor promotion. *Basic Life Sci* 1983, **24** : 157-171

ZUCCHINI N, DE SOUSA G, BAILLY-MAITRE B, GUGENHEIM J, BARS R, et coll. Regulation of Bcl-2 and Bcl-xL anti-apoptotic protein expression by nuclear receptor PXR in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 2005, **1745** : 48-58

ZUCCHINI-PASCAL N, DE SOUSA G, RAHMANI R. Lindane and cell death: at the cross-roads between apoptosis, necrosis and autophagy. *Toxicology* 2009, **256** : 32-41

ZUCCHINI-PASCAL N, DE SOUSA G, PIZZOL J, RAHMANI R. Molecular investigation of the effects of lindane in rat hepatocytes: Microarray and mechanistic studies. *Food Chem Toxicol* 2011, **49** : 3128-3135



## 22

## Mécanismes d'action des pesticides dans les hémopathies

L'hématopoïèse est un ensemble de processus qui concourent à la production journalière de millions de cellules sanguines aussi différentes dans leur morphologie que dans leurs fonctions. L'hématopoïèse démarre dans le sac vitellin après 6 à 8 semaines de gestation, puis dans le foie fœtal, la rate et la moelle osseuse, seul compartiment hématopoïétique chez l'homme adulte. Chez l'adulte, l'hématopoïèse résulte d'une différenciation progressive et multiple à partir d'un nombre restreint de cellules souches capables d'auto-renouvellement. La première étape conduit à la formation de progéniteurs (capables de constituer *in vitro* des colonies de cellules morphologiquement identifiables) à l'origine des précurseurs et des cellules matures qui rejoindront le compartiment sanguin.

### Mécanismes moléculaires de régulation de l'hématopoïèse

Le devenir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) vers l'auto-renouvellement ou la différenciation est contrôlé par une interaction complexe entre les mécanismes moléculaires intrinsèques et des signaux extrinsèques de l'environnement comme les chimiokines, les molécules d'adhésion et certaines cytokines, les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH). La caractéristique commune des FCHs est leur capacité à activer des récepteurs membranaires entraînant leur dimérisation, puis l'activation des voies de transduction du signal, auxquelles participent des protéines kinases. Ces dernières vont conduire à la mobilisation de facteurs de transcription, puis à l'activation de l'expression de gènes spécifiques.

Les FCH, synthétisés par de nombreuses cellules, peuvent exercer plusieurs fonctions par l'intermédiaire d'un même récepteur dans différents types cellulaires, et une même fonction peut être exercée par plusieurs FCHs. Parmi les différents types de FCHs, les plus connus intervenant lors des premières étapes de l'hématopoïèse sont le *c-kit* ligand ou SCF (*Stem Cell Factor*), les interleukines, les CSF (*Colony Stimulating Factors*). Il existe aussi des régulateurs négatifs de l'hématopoïèse comme le TGF $\alpha$  ou b (*Transforming Growth Factor*).

Plusieurs facteurs de transcription (Ets, Gfi, GATA-2, c-myb...) sont impliqués dans l'auto-renouvellement des CSH, leur survie, leur prolifération, et le maintien de leur pool, les STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) régulant positivement l'auto-renouvellement. L'engagement des CSH et des progéniteurs vers la différenciation lymphoïde ou myéloïde est contrôlé par un réseau de facteurs de transcription. La balance entre les niveaux d'expression des différents facteurs de transcription conditionne la voie de différenciation vers laquelle les cellules vont s'engager. On distingue les facteurs intervenant dans la différenciation de toutes les lignées et ceux spécifiques de lignées comme GATA-1 et PU.1 impliqués dans la différenciation des lymphocytes B et des macrophages par exemple (Arinobu et coll., 2007). L'expression de certains facteurs de transcription pourrait être modulée par des modifications épigénétiques.

Les voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'auto-renouvellement sont les voies Notch, Wnt/ $\beta$ -caténine et BMP (*Bone Morphogenetic proteins*). Les principales voies de transduction du signal impliquées dans la croissance et la différenciation des cellules hématopoïétiques sont la voie des MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), la voie de la PI3K/AKT (*Phosphatidyl Inositol 3-Kinase/AKT*), la voie JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*) et la voie NF $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*). La transmission du signal se fait par des cascades de phosphorylation de protéines kinases qui vont activer les facteurs impliqués dans la régulation de la survie et de la prolifération. Des phosphatases contrôlent ces activités kinases comme PTEN (gène suppresseur de tumeur) qui régule négativement la voie PI3K/AKT.

## Mécanismes moléculaires impliqués dans les pathologies hématopoïétiques

### Sous-types de pathologies

Les hémopathies sont des groupes hétérogènes de pathologies originaires de la moelle osseuse (leucémie) ou d'un tissu ou cellule lymphoïde (lymphomes, myélomes). Elles peuvent être classées selon différents critères : par exemple le site où se développe la maladie ou/et la lignée impliquée (lymphoïde, myéloïde) mais également selon le caractère chronique ou aigu de la maladie. Par ordre d'incidence décroissante on note : les lymphomes hodgkinien et non hodgkinien (LH, LNH) ; les myélomes (proliférations malignes de plasmocytes) ; et les leucémies issues des lignées lymphoïde ou myéloïde (aiguës et chroniques).

### *Lymphomes*

716 Les lymphomes sont des tumeurs du système lymphatique (Cuenca et coll., 2008). Ils sont constitués par les lymphocytes des ganglions, de la rate, des

amygdales et ceux présents dans tous les organes (en particulier la moelle osseuse, l'intestin, les glandes...). Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) résultent des proliférations de cellules tumorales issues des lymphocytes B (type le plus courant), T (CD4, CD8 ou T $\gamma\delta$ ) ou NK, et bloquées à un stade de différenciation plus ou moins précoce. Ils forment un groupe diversifié de plus de 30 types différents. La classification des LNH la plus utilisée actuellement est celle publiée récemment par l'OMS (Swerdlow et coll., 2008). On classe également les LNH selon leur développement (lymphomes indolents avec développement lent, et lymphomes agressifs) et selon leur évolution probable. La maladie de Hodgkin ou lymphome de Hodgkin est un type de lymphome caractérisé par la présence de grosses cellules atypiques, les cellules de Reed-Sternberg.

### ***Myélomes***

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse. Elle s'accompagne, en général de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète (chaînes lourdes et légères) ou bien seulement d'une chaîne légère et de manifestations osseuses cliniques ou radiologiques. Rare avant 40 ans, il ne concerne jamais l'enfant.

### ***Leucémies myéloïdes***

Les leucémies myéloïdes concernent la transformation et la prolifération de précurseurs hématopoïétiques des lignées myéloïdes (granulocytaire et monocytaire).

Les leucémies myéloïdes chroniques proviennent d'une prolifération sans blocage de la différenciation, de la cellule souche hématopoïétique et de la lignée granuleuse.

Les leucémies myéloblastiques aiguës (81 % des malades ont plus de 20 ans) sont caractérisées par une expansion clonale de cellules immatures dont la différenciation est bloquée à un stade précoce et qui sont incapables de maturation terminale.

### ***Leucémies lymphoïdes***

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), très fréquentes chez l'enfant, sont de plusieurs sous-types en fonction des différents réarrangements chromosomiques. Elles sont issues de la prolifération de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce (lymphoblaste) (75 % des cas de leucémie chez l'enfant, pic entre 2 et 5 ans).

La leucémie lymphoïde chronique (LLC), caractérisée par la prolifération de lymphocytes est la leucémie la plus fréquente, touchant de façon préférentielle

les personnes âgées de plus de 50 ans avec une évolution lente. En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs favorisant le déclenchement de la maladie qu'ils soient environnementaux, génétiques ou infectieux.

## Étiologie

L'étiologie des pathologies hématopoïétiques est encore assez mal connue. Plusieurs hypothèses sont proposées.

Ainsi une immunodéficience peut être à l'origine de certaines pathologies hématopoïétiques notamment des lymphomes (LNH et AIDS/HIV) (Grulich et coll., 2005). Une perturbation des interleukines IL-4 et IL-10 est associée au risque de LNH (Lan et coll., 2006 ; Rothman et coll., 2006 ; Purdue et coll., 2007).

Certaines infections virales sont également suspectées (LLC et virus Epstein-Barr...) (De Sanjosé et coll., 2007), ainsi que des facteurs génétiques (LH, LNH) (Rudant et coll., 2007 ; Wang et coll., 2007), mais aussi l'exposition aux radiations, à la chimiothérapie, au benzène, au pétrole, aux polluants.

Outre les déficits immunitaires et les infections, d'autres dérèglements du système immunitaire sont de plus en plus reconnus comme étant liés au risque de LNH. Les maladies auto-immunes (l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren, le psoriasis et la maladie coeliaque) seraient associées à un risque accru de LNH. Aujourd'hui, les mécanismes sous-jacents restent mal identifiés.

## Mécanismes moléculaires

Les pathologies hématopoïétiques sont caractérisées par des translocations, des mutations et des fusions de gènes.

Pour les leucémies myéloïdes chroniques, dans 95 % des cas, il est observé une translocation réciproque entre les chromosomes 22 et 9, ce qui conduit à l'expression constitutive d'une nouvelle protéine à activité tyrosine kinase « bcr-abl » activant de nombreuses voies de signalisation (ras, STAT, PI3K et myc).

Pour les leucémies lymphoïdes chroniques, dans 50 % à 80 % des cas on retrouve des anomalies chromosomiques dont les plus fréquentes sont une délétion du bras long du chromosome 13 (délétion 13q) et la trisomie du chromosome 12. Certaines anomalies concernent des délétions des chromosomes 11 et 17 (17q avec perte du gène suppresseur de tumeur p53) et des anomalies du bras long du chromosome 11 (11q23).

Les mécanismes moléculaires impliqués dans les leucémies aiguës sont les suivants :

- translocation chromosomique et fusion de gènes : entre un gène actif et un proto-oncogène (par exemple : fusion d'un gène des immunoglobulines et de *c-myc* dans la leucémie aiguë lymphoblastique (type Burkitt)). Environ 300 translocations récurrentes ont été recensées ;
- mutations de récepteurs membranaires aux cytokines (FLT3, cKIT), de petites protéines G (cRas), de gènes suppresseurs de tumeurs (Rb), de protéines kinases (AKT) et facteurs de transcription (GATA-1) (Harigae, 2006 ; Kim et coll., 2008 ; Reinhardt et coll., 2012) ;
- défaut de GST $\tau$ -1 (glutathion transférase thêta-1) et activité plus importante du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) dans 30 % des syndromes myélo-dysplasiques – SMD – (cellule souche anormale) qui peuvent se transformer en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Pour les leucémies myéloblastiques aiguës, la transformation leucémique résulte de l'accumulation de mutations au niveau de proto-oncogènes (*ras*) ou de récepteurs membranaires aux cytokines (FLT3) ou de gènes suppresseurs de tumeurs (Rb).

Le myélome multiple est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B : translocation chromosomique (11 ; 14), translocation (4 ; 14), dysrégulation des gènes *c-myc*, *N-ras* et *K-ras*, *Rb*. Au cours de la progression de la maladie, on assiste fréquemment à une translocation (16 ; 14), et la mutation du gène suppresseur de tumeur p 53<sup>67</sup>.

Certaines anomalies génétiques ont été reconnues comme caractéristiques d'entités spécifiques de LNH – lymphomes folliculaires et translocation (14 ; 18), lymphomes du manteau et translocation (11 ; 14) – et ont contribué de ce fait à l'élaboration de la classification des LNH acceptée actuellement comme référence par tous les anatomopathologistes et cliniciens (Thieblemont et Salles, 2005).

## Mécanismes d'action des pesticides dans les pathologies hématopoïétiques

Afin d'apporter des arguments scientifiques sur la plausibilité d'une relation entre pesticides et santé, en particulier en ce qui concerne les pathologies hématopoïétiques, les recherches bibliographiques ont été focalisées sur les études relatives à l'impact des pesticides *in vivo* ou *in vitro* sur :

- les voies de signalisation clé de la régulation de l'hématopoïèse normale : AKT/PI3K/NFkB/MAPK/JAK/STAT ; et celles affectées au cours des pathologies hématopoïétiques (RAS/Stat/PI3K/Myc/Rb/AKT/BLc2/caspase) ;

67. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/Cours/myelome.html>

- les cytokines (IL-2, -3, -4, -6, -7, -5 et -11) et facteurs de croissance (GM-CSF), les récepteurs (FLT3, cKIT), et les facteurs de transcription (CEBPA, GATA-1, PU.1; spi-1) impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse normale ;
- les dommages de l'ADN (présence de micronoyaux, d'adduits, de coupures) pouvant conduire à des réarrangements et/ou des aberrations chromosomiques, des mutations, des translocations et des fusions de gènes ;
- le stress oxydant qui pourrait être l'origine des perturbations des voies de signalisation citées ci-dessus (AKT) ou des dommages à l'ADN.

De plus, il est établi que les fluctuations contrôlées des taux de radicaux libres gouverneraient au moins en partie les capacités d'auto-renouvellement, de différenciation et de prolifération des cellules hématopoïétiques (Hole et coll., 2012). Toute perturbation de cet équilibre oxydo-réducteur pouvant conduire à une insuffisance des propriétés de la moelle osseuse en lien avec des dommages à l'ADN et l'altération du cycle cellulaire des progéniteurs hématopoïétiques. Ces dérèglements peuvent être à l'origine de pathologies hématopoïétiques (Ghaffari et coll., 2008 ; Iuchi et coll., 2010).

## Organochlorés

### *Lindane*

La majorité des études sur les mécanismes d'action des organochlorés (environ 30 études), concerne le lindane ou  $\gamma$ -HCH.

Ce composé ainsi que le pentachlorophénol, l'hexachlorophénol exercent *in vitro* un effet toxique sur les cellules hématopoïétiques : ils peuvent perturber la différenciation hématopoïétique, bloquer ou retarder la mitose des progéniteurs hématopoïétiques (Parent-Massin et coll., 1993 ; Henschler et coll., 2001 ; Van den Heuvel et coll., 2001).

Chez les rats traités avec 10 mg/kg de lindane (Mediratta et coll., 2008), on observe une diminution de l'immunité humorale ainsi qu'une immunotoxicité dépendante de l'induction d'un stress oxydant. Les souris nourries pendant 1 mois avec de l'aliment contenant 12  $\mu$ g, 120  $\mu$ g ou 1,2 mg/kg de lindane ont leur réponse immunitaire perturbée (Meera et coll., 1992). Un autre organochloré, l'heptachlore, exerce un effet immunosuppresseur chez les rats exposés au cours du développement embryonnaire (Smialowicz, 2002). Chez la truite arc en ciel, l'injection de lindane à 10 mg/kg pendant 1 mois entraîne une lymphopénie (Dunier et coll., 1995). De même, ce composé modifie l'expression à différents degrés de gènes liés au système immunitaire dans les leucocytes de poisson (daurade) : IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MHCII $\alpha$ , MHCII $\alpha$ , Mx, TLR9, IgML and TCR $\alpha$  (Cuesta et coll., 2008). *In vitro*, ces composés exercent un effet pro-apoptotique sur des cellules immunitaires en culture (splénocytes, thymocytes, lignée HL-60) (Kang et coll., 1998 ; Olgun et coll., 2004 ; Battaglia et coll., 2010).

Seth et coll. (2005) ont observé chez des personnes empoisonnées au lindane une élévation du taux sérique de cytokines (IL-2, IL-4, TNF $\alpha$ ). L'étude de Colt et coll. (2009) suggère qu'une corrélation entre le risque de LNH et l'exposition aux organochlorés est plausible chez les personnes portant certains variants de gènes de cytokines ou interleukines comme IFN, IL-4 IL-10 ou IL-8.

La génotoxicité du lindane semble dépendre du modèle cellulaire testé ou du tissu cible (Pool-Zobel et coll., 1994 ; Tisch et coll., 2005). Le lindane exerce un effet pro-oxydant ; cette propriété démontrée *in vivo* et *in vitro* dans divers modèles cellulaires s'exercerait *via* la production accrue d'espèces radicalaires et/ou l'augmentation de taux de GSH (glutathion réduit). *In vitro*, ces effets sont observés à la dose de 25  $\mu$ M (Sharma et coll., 2010) ; *in vivo*, une dose de 40 mg/kg pendant 24 heures induit chez le rat un stress oxydant mis en évidence par la présence de glutathion oxydé dans les sécrétions biliaires et d'une réponse inflammatoire au niveau hépatique (Junge et coll., 2001). Une exposition prolongée des animaux (4 semaines) à 30 mg/kg de lindane entraîne une peroxydation lipidique ainsi qu'une modification des défenses anti-oxydantes (Ahmed et coll., 2008). Des doses plus faibles (5 mg/kg) entraînent une perturbation du statut oxydoréducteur chez l'animal avec une augmentation des TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*), sous-produits des peroxydations lipidiques dans le foie et le plasma dès les premières heures de traitement (Radosavjevic et coll., 2009).

Selon les modèles cellulaires, le lindane est soit inhibiteur, soit inducteur de l'apoptose. Dans les cultures primaires d'hépatocytes, il inhibe, *via* son pouvoir pro-oxydant et l'activation des PKCs, l'apoptose hépatocytaire spontanée (inhibition des caspases-3, -9, induction de Bcl-xL/Bcl-2, répression de Bax), données pouvant expliquer son pouvoir pro-carcinogène. L'ensemble de ces modifications moléculaires s'accompagne d'une perturbation des processus d'autophagie pouvant favoriser un processus de cancérisation (Zucchini-Pascal et coll., 2009). Mais, il est aussi un inducteur de l'apoptose dans d'autres modèles cellulaires en culture : les splénocytes de souris (Battaglia et coll., 2010) et aussi *in vivo* chez l'animal (La Sala et coll., 2009 ; Saradha et coll., 2009). Le lindane exerce des effets spécifiques sur certaines protéines de la signalisation cellulaire (ERK1, MAP kinase, TPP2, caspase, P53) (Hatakeyama et coll., 2003 ; Mograbi et coll., 2003 ; Ledirac et coll., 2005) ; il perturbe aussi les jonctions intercellulaires comme les « *GAP Junctions* » qui jouent un rôle critique dans la régulation de la prolifération cellulaire (Yamasaki, 1996 ; Trosko et Ruch, 2002). En effet, l'exposition des lignées murines de cellules de Sertoli à 50  $\mu$ M de lindane induit une accumulation intracellulaire de connexine, évènement qui peut être rapproché de la transformation néoplasique (Mograbi et coll., 2003). Certains auteurs montrent que le lindane est capable à des doses élevées (50  $\mu$ M) d'induire dans les cellules tumorales, la translocation nucléaire d'une enzyme (tripetidylpeptidase II) ce qui entraîne

une augmentation des processus apoptotiques via l'expression augmentée de p53 et l'activation de certaines caspases (Preta et coll., 2010).

En résumé, le lindane exerce une toxicité sur les cellules hématopoïétiques *in vitro* qui est cohérente avec les perturbations du système immunitaire observées *in vivo*. Le lindane est un agent pro-apoptotique qui perturbe le statut oxydo-réducteur intracellulaire et/ou active des voies de signalisation qui contrôlent la croissance et la différenciation. Certains effets observés en particulier chez l'Homme comme la perturbation du système immunitaire, sont en faveur de la plausibilité d'une relation entre l'exposition chronique à ce composé et l'apparition de pathologies hématopoïétiques.

### **Heptachlore**

L'heptachlore n'apparaît pas comme un composé génotoxique dans les hépatocytes de rat en culture (Okoumassoun et coll., 2003). Cependant, Telang et coll. (1982) ont montré que ce composé inhibait les communications intercellulaires à l'instar des promoteurs de tumeurs connus et suggèrent un mécanisme d'action épigénétique. En revanche, l'exposition de cellules lymphoblastiques humaines TK6 à des doses d'heptachlore allant de 1 à 20  $\mu\text{M}$  entraîne une augmentation de dommages à l'ADN (test des comètes) (Prado et coll., 2009). L'exposition de cellules leucocytaires polymorphonucléées humaines pendant 40 min à de faibles doses d'heptachlore (0,01 à 10 nM induits des cassures d'ADN mesurées par la méthode Tunnel (Cassidy et coll., 2005). Ce composé aurait un potentiel mutagène dans les lymphomes de souris tk+/- (Mc Gregor et coll., 1988).

Une étude rapporte un potentiel pro-oxydant de l'heptachlore (Bayoumi et coll., 2000) à des concentrations assez élevées dans les cellules CHO.

L'heptachlore modifie certains éléments clés de la transduction des signaux comme :

- les récepteurs à activité tyrosine kinase dans les hépatomes de rats (Hansen et coll., 2001) ;
- l'activité kinasique globale de fractions particulières (PKA) dans les villosités placentaires humaines (Magnarelli et coll., 2009) ;
- l'activité des MAP kinases, PKC et Raf MEK dans les cellules Hacat (Ledirac et coll., 2005) ;
- l'activité de la PKC dans le foie chez la souris exposée à de l'heptachlore epoxide (Hansen et coll., 2001) ;
- une entrée de calcium dans les hépatomes de souris (Hansen et coll., 2006).

Dans des lignées lymphocytaires, l'heptachlore apparaît comme un agent capable de moduler certaines voies de signalisation corrélées à la croissance

cellulaire (activation de la voie MAP kinase) (Chuang et Chuang, 1998) et l'apoptose (diminution de l'expression de p53) (Rought et coll., 1998).

Des études rapportent un effet immunomodulateur de l'heptachlore. Il diminue la capacité des cellules NK à lyser les cellules tumorales (Beach et coll., 2006) ; exerce un effet mitogénique sur les cellules mononuclées périphériques de singe et stimule la sécrétion d'IL-2 (Chuang et coll., 1992) et certaines fonctions immunitaires comme le chimiotactisme des leucocytes (Chuang et Chuang, 1998 ; Chuang et coll., 1999). Dans les lymphocytes humains (CEMx174), l'heptachlore présente des effets différentiels selon la dose : à faible concentration il supprime l'activation d'une protéase apoptotique alors qu'il l'augmente à forte concentration (Rought et coll., 2000). L'heptachlore exerce un effet immunosuppresseur chez les rats exposés au cours du développement embryonnaire (Smialowicz, 2002). L'étude de Colt et coll. (2009) suggère qu'une interaction entre gène et environnement (gène immunité/exposition aux organochlorés) est plausible dans les cas de LNH.

En résumé, l'heptachlore perturbe l'immunité. Si son effet génotoxique n'est pas prouvé dans tous les modèles cellulaires, il semble en revanche moduler certaines voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Il n'existe pas d'étude concernant son impact sur l'hématopoïèse. Il est difficile en se basant sur la bibliographie actuelle, d'émettre une hypothèse quant à son implication dans le développement des leucémies ou dans l'initiation ou la promotion du processus de cancérogenèse.

### **Chlordane**

Le chlordane peut affecter l'hématopoïèse. Il n'induit pas d'aberrations nucléaires ni de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris exposées à 1/8, 1/16 ou 1/32 de la LD50 (Schop et coll., 1990), mais il perturbe la prolifération et la différenciation. La moelle osseuse de souris femelles nées de mères traitées avec des doses de 0 à 8 mg/kg/j de chlordane durant la gestation, présente chez les animaux âgés de 6 semaines, une diminution de la capacité de différenciation vers la lignée granulomonocytaire (Blyler et coll., 1994). Cet effet est déjà visible chez le fœtus (Barnett et coll., 1990). Le chlordane tout comme le lindane ou le DDT sont des composés associés à l'aplasie de la moelle osseuse (Mencoboni et coll., 1992).

*In vitro*, le chlordane exerce un effet immunosuppresseur (Johnson et coll., 1986 et 1987) et affecte les capacités tumorigènes des macrophages (Theus et coll., 1992). Comme l'heptachlore, il diminue la capacité des cellules NK à lyser les cellules tumorales (Beach et coll., 2006) et inhibe le chimiotactisme de cellules immunitaires (Miyagi et coll., 1998). L'exposition de neutrophiles humains au chlordane (24 heures, de 0,1 à 50 µg/ml) induit un stress oxydant *via* l'activation de la PKC ainsi que la phagocytose sans modifier

les propriétés de chimiotactisme ou apoptotique des cellules. Il est classé par les auteurs parmi les composés pro-inflammatoires (Gauthier et coll., 2001). L'effet pro-oxydant du chlordane est confirmé *in vivo* par les études de Bagchi et coll. (1995 et 1996) et Hassoun et coll. (1993). Le chlordane ne présente pas de propriétés génotoxiques et apparaît agir par un mécanisme épigénétique (Whysner et coll., 1998).

*In vivo*, le chlordane est un immunomodulateur. Il stimule le système immunitaire. Les dérivés tels que le nonachlore cis et trans apparaissent très immunotoxiques (Tryphonas et coll., 2003). L'exposition cutanée au chlordane diminue chez la souris l'hypersensibilité aux allergènes (Blaylock et coll., 1995) et une exposition *in utero* augmente la résistance à l'infection au virus de l'influenza (Barnett et coll., 1995).

Contrairement à l'heptachlore, il n'y a pas de données sur l'effet du chlordane sur les voies de signalisation. Ce composé peut inhiber les « *gap junctions* » dans différents modèles cellulaires (Rivedal et coll., 2001). Il active la transcription du gène codant pour le récepteur à l'acide rétinoïque (RAR) *via* les éléments de réponse RARE (présents dans les régions ADN régulatrices du gène) (Lemaire et coll., 2005). Il faut noter que l'acide rétinoïque intervient *via* RAR alpha dans la différenciation ostéoblastique et granulocytaire.

En résumé, le chlordane non génotoxique, présente des propriétés d'immunosuppresseur et diminue la capacité des cellules NK à lyser les cellules tumorales *in vitro*. Le chlordane tout comme le lindane ou le DDT est un composé associé à l'aplasie de la moelle osseuse ce qui renforce la conviction d'un lien entre l'exposition à ce composé et l'apparition de certaines pathologies hématopoïétiques. Certains arguments mécanistiques sont cependant à approfondir comme l'activation de la synthèse du récepteur à l'acide rétinoïque

### **Toxaphène**

Le toxaphène a été classé comme cancérigène chez l'animal (Reuber, 1979) et mutagène (Hooper et coll., 1979) mais ces données sont aujourd'hui controversées (Bartos et coll., 2005). Le toxaphène serait un agent de faible activité mutagénique et génotoxique qui exercerait ses propriétés *via* des mécanismes indirects par exemple en interférant avec les enzymes de réparation de l'ADN (Schrader et coll., 1998). La dose journalière tolérable (DJT) est de 0,2 mg/kg/jour. Le toxaphène apparaît comme un agent immunosuppresseur chez la souris et le singe (Allen et coll., 1983 ; Tryphonas et coll., 2000). Chez les singes, l'ingestion de 1 mg/kg/jour pendant un an induit divers troubles incluant une inflammation ainsi qu'une augmentation de l'activité hépatique microsomiale (Bryce et coll., 2001), mais ne semble pas affecter l'hématopoïèse. Le toxaphène, bien que l'un des moins puissants des organochlorés, inhibe *in vitro* les propriétés chimio-attractantes des interleukines vis-à-vis des leucocytes

(monocyte et neutrophile de singe) (Miyagi et coll., 1998). Selon Lavastre et coll. (2002), le toxaphène est un puissant stimulateur des neutrophiles et induit dans ces cellules une production accrue de DRO secondaire à l'activation de la protéine kinase C ou de certaines tyrosine kinases. Le toxaphène induit l'apoptose des neutrophiles *via* l'induction d'un stress oxydant. Des concentrations de toxaphène de 0,1 à 50 µg/ml n'induisent pas la nécrose des neutrophiles humains incubés 24 heures *in vitro* (Gauthier et coll., 2001).

En résumé, les propriétés génotoxiques et mutagènes du toxaphène sont controversées. Ce composé semble affecter le système immunitaire en activant les neutrophiles et la production d'un stress oxydant par ces cellules. Il n'existe pas de données dans la littérature sur un impact du toxaphène sur les voies de signalisation liée à la croissance et la survie cellulaire. L'absence de données complètes sur le mécanisme d'action du toxaphène ne nous permet pas de comprendre comment l'exposition à ce composé pourrait être liée à l'apparition de cancers hématopoïétiques. Cependant, son effet immunosuppresseur pourrait être à l'origine des événements qui conduisent au développement des lymphomes.

### **Dieldrine**

Aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée dans un modèle hématopoïétique. Les propriétés de la dieldrine sur le statut oxydoréducteur, la signalisation et les voies apoptotiques ont été essentiellement décrites dans les cellules neuronales. Ces données servent de support pour démontrer les propriétés pro-oxydantes, les effets sur la signalisation et l'apoptose.

La toxicité de cet organochloré vis-à-vis des cellules neuronales est liée à son effet antagoniste sur les récepteurs GABA-A (Briz et coll., 2011). La neurotoxicité de la dieldrine serait également liée à sa capacité à induire un stress oxydant (Kannan et coll., 2000 ; Chun et coll., 2001 ; Kitazawa et coll., 2001). Le pré-traitement avec un anti-oxydant inhibe en général la neurotoxicité *in vitro* de ce composé (Cho et coll., 2008 ; Park et coll., 2008 ; Sharma et coll., 2010). La dieldrine à une dose de 10 µM inhibe la communication cellulaire *via* les jonctions serrées en agissant sur l'activation des voies ERK1/2 dans les cellules astrogliales de rat (Sidorova et Matesic, 2008).

La dieldrine induit des dommages à l'ADN liés à sa capacité pro-oxydante (Cicchetti et Argentin, 2003) dans les cultures primaires de fibroblastes de poumon de souris. En revanche, en utilisant d'autres tests de génotoxicité sur la drosophile, Osaba et coll. (1999) n'ont pas trouvé d'effet génotoxique lié à l'exposition à la dieldrine.

La dieldrine stimule les processus apoptotiques dans les modèles neuronaux à la fois *in vitro* et *in vivo* (Kitazawa et coll., 2001 et 2003 ; Kanthasamy et

coll., 2003, 2005 et 2008). Ces processus impliquent à la fois des voies de signalisation (activation de kinases : PKC, Fyn) (Saminathan et coll., 2011) ou des processus nucléaires (modification de la chromatine notamment hyperacétylation) (Song et coll., 2010). Toutefois, la dieldrine peut produire un effet opposé dans d'autres modèles cellulaires : par exemple, dans des cellules tumorales mammaires, la dieldrine à 10  $\mu$ M augmente la résistance des cellules à l'apoptose (anoikis<sup>68</sup>) via une augmentation de l'expression de la tyrosine kinase B (Cameron et Foster, 2008). Ces différences pourraient être liées à l'expression ou à la fonctionnalité de certaines voies de transduction en fonction du modèle cellulaire utilisé. Martyniuk et coll. (2010) observent la multiplicité des voies de signalisation qui sont touchées dans l'hypothalamus de poisson après une exposition à la dieldrine (2,5 mg/kg dans l'alimentation) et relie les voies affectées à différentes pathologies. L'exposition à la dieldrine dans certains modèles cellulaires conduit également à une altération de l'activité du protéasome résultant en une accumulation de protéines dégradées (Sun et coll., 2005). Les produits des gènes régulés par la dieldrine sont localisés dans de nombreux compartiments cellulaires.

La dieldrine affecte l'expression et l'activité de certaines voies de signalisation. La dieldrine active la voie AKT et ERK2 dans les cellules neuronales primaires, effet lié à son interaction avec les récepteurs aux œstrogènes (beta ou alpha selon les modèles cellulaires testés) (Briz et coll., 2011).

La dieldrine est un perturbateur endocrinien. De faibles concentrations de dieldrine (<1 nM) induisent *in vitro* une dégranulation dans les mastocytes (humain et murins) de façon biphasique (courbe en U) *in vitro*. L'impact de la dieldrine sur la dégranulation est dépendant en partie des récepteurs alpha aux œstrogènes (Tarrat et coll., 2003). La combinaison de faibles doses d'œstrogène endogènes et environnementales conduit à un effet additif sur la dégranulation des mastocytes (Narita et coll., 2007). Par ailleurs, de faibles doses de dieldrine (1 nM et 1 pM) dans les explants de testicules de fœtus humain conduisent à une diminution de la sécrétion de testostérone ainsi que des dérégulations pouvant affecter le développement des organes reproducteurs et la fertilité (Fowler et coll., 2007).

La dieldrine apparaît comme un composé immuno-modulateur et l'exposition à ce composé pourrait être à l'origine de troubles immunitaires de type allergie ou asthme. Des études menées par Pelletier et coll. (2001) montrent que la dieldrine est un composant pro-inflammatoire (production IL-8, production d'anions superoxydes dans les neutrophiles humains).

---

68. Les cellules épithéliales dépendent, pour réprimer leur autodestruction, de molécules exprimées à la surface de leurs cellules voisines et de la matrice extracellulaire auxquelles elles adhèrent, et qui les activent en engageant leurs intégrines de surface. Tout détachement de leur point d'ancrage provoque un phénomène d'apoptose, nommé anoikis, un terme grec qui signifie « sans domicile » (m/s 2005, n° 2, p. 119).

En résumé, la dieldrine est un composé pro-oxydant et pro-inflammatoire qui peut affecter le système immunitaire. La dieldrine perturbe aussi plusieurs voies de signalisation (AKT, ERK2) dont certaines impliquées dans l'apoptose. Ces propriétés peuvent être à l'origine d'évènements pouvant conduire au développement de cancers hématopoïétiques bien qu'il n'existe aucune étude concernant l'impact de ce composé sur l'hématopoïèse.

### DDT

Le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) possède des propriétés génotoxiques dans les lymphocytes humains traités pendant 48 heures avec 25 µg/l (Garaj-Vrhovac et coll., 2008) et dans un modèle de mollusques aquatiques traités avec de très faibles doses 0,1 à 10 µg/ml (Binelli et coll., 2008). De même, l'exposition d'animaux pendant 5 mois (8 heures par jour et 6 jours par semaine) à une dose de 7 mg/m<sup>3</sup> dans l'air ambiant entraîne une génotoxicité dans les lymphocytes et les cellules mammaires (Canales-Aguirre et coll., 2011). Dans les lymphocytes humains de donneurs différents (Ennaceur et coll., 2008), le DDE métabolite du DDT induit des dommages à l'ADN à des concentrations élevées (80 mM). La génotoxicité du DDT a été mise en évidence par la présence de micronoyaux dans les fibroblastes de Béluga (10 à 15 µg/ml), mais celle-ci disparaît lorsque le pesticide est ajouté, en présence de la fraction métabolique S9<sup>69</sup> (Gauthier et coll., 1999). En revanche, Wu et coll. n'ont pas observé d'augmentation de la fréquence de micronoyaux dans les lignées cellulaires HepG2 exposées pendant 24 heures au DDT entre 18 et 60 mM (Wu et coll., 2003).

Le DDT est un xéno-œstrogène, il active, à de faibles concentrations, les récepteurs aux œstrogènes dans des modèles de lignées cellulaires (Hela-ER) et chez le poisson-zèbre (Lemaire et coll., 2006 ; Cosnefroy et coll., 2012). Outre les récepteurs aux œstrogènes, le DDT a d'autres cibles intracellulaires comme la protéine kinase p38, le TNFα, le TGF β, les caspases, ou le proto-oncogène *erb2* (Buchmann et coll., 1999 ; Tessier et Matsumura, 2001 ; Frigo et coll., 2005). D'autres voies de signalisation peuvent être impliquées dans le mécanisme d'action du DDT. Ainsi, de faibles doses de DDT (0,01, 0,1 et 1 µM) stimulent la prolifération des lignées de cellules cancéreuses mammaires (Han et coll., 2010) en lien avec une augmentation de l'expression de l'aromatase, enzyme chargée de la transformation de certains précurseurs androgéniques (diandrosténone, testostérone) en œstrogène dans les tissus mammaires. Cet effet sur l'aromatase serait induit par une production augmentée de prostaglandines, consécutive à une activation transcriptionnelle du gène *cox2*. Ces effets sont associés à la voie de signalisation dépendante de l'AMP cyclique et protéine kinase A, et des enzymes de type PI3K, p38 et

69. La fraction intracellulaire S9 (surnageant d'homogénat de foie, 9 000g) constitue un système d'essai utile pour l'étude du métabolisme des substances faisant appel à la fois aux enzymes microsomaux et cytosoliques.

AKT, enzymes clés dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Les éléments de réponse à l'AMP cyclique et l'AP-1 sont impliqués dans l'impact du DDT sur les macrophages murins (Han et coll., 2008) *via* l'activation de la protéine P38 (Bratton et coll., 2009). La modulation de l'activité de la protéine kinase A par le DDT a été confirmée sur les cellules placentaires (10  $\mu$ M, Magnarelli et coll., 2009).

L'exposition d'animaux pré-pubertaires au DDE (20 à 100 mg/kg), principal métabolite du DDT, entraîne un stress oxydant ainsi qu'une activation de l'apoptose dans les testicules par la voie de signalisation *fas*/*FasL* (Shi et coll., 2009 et 2010). Des études menées dans les populations d'enfants au sud de Mexico (Perez-Maldonado et coll., 2006, 2011) montrent une corrélation entre les taux élevés de DDT (et DDE) et l'induction de l'apoptose dans les cellules sanguines mononuclées périphériques. Une relation est également observée avec les dommages à l'ADN. Dans les cultures primaires de cellules de Sertoli, le DDE (de 30 à 70  $\mu$ M) induit un stress oxydant qui conduit à une activation de la protéine kinase p38 et des voies de l'apoptose (Song et coll., 2011). Harada et coll. (2003) montrent qu'une exposition au DDT (50 à 500 ppm pendant 4 semaines) chez le rat entraîne un stress oxydant qui pourrait être un élément clé de l'hépatocarcinogénèse.

Le DDT exerce des propriétés immunotoxiques chez la souris et augmente la susceptibilité aux pathogènes intracellulaires comme *Mycobacterium leprae* (Nunez et coll., 2002). Le DDT à faibles doses (2,5  $\mu$ g/ml) inhibe *in vitro* l'activité des macrophages J774A.1 (production de NO, O<sup>2-</sup>, TNF $\alpha$  et iNO synthase) et induit une cytotoxicité (Nunez et coll., 2002). Le DDT module certains composants du système immunitaire, comme la production d'IL-2, jouant un rôle important dans la réponse immunitaire adaptative (Ndebele et coll., 2004). Dans une population professionnellement exposée, les taux sériques de DDT ou de son métabolite le DDE sont corrélés avec une diminution du taux sérique de cytokines de type IL-2 et l'augmentation de cytokines de type IL-4 (Daniel et coll., 2002). Le DDT peut affecter la réponse des lymphocytes T et des cellules NK. *In vitro*, le DDT, comme d'autres organochlorés, diminue, à faible dose (10  $\mu$ M), la capacité des cellules NK humaines à lyser les cellules tumorales, en diminuant les taux de cytokines qui modulent leur activité cytotoxique (Beach et Whalen, 2006). Dans une étude de population (Schaalan et coll., 2012), les auteurs montrent que les taux d'organochlorés (dont le DDT) dans le lait maternel sont associés à une augmentation de l'incidence de saignements chez l'enfant ainsi qu'à une diminution de la sécrétion de cytokines de type TNF $\alpha$  et IL-10, soulignant une immunotoxicité des organochlorés présents dans le lait maternel. L'effet immunosuppresseur du DDT pourrait être lié à la fois à son effet sur la structure du macrophage (condensation de l'hétérochromatine, perte des pseudopodes, vacuolisation du cytoplasme) et sur ses fonctions (production de TNF $\alpha$ , d'oxyde nitrique) (Kim et coll., 2004 ; Dutta et coll., 2008). De plus, la présence de DDT dans

le sérum humain entraîne une surproduction de certains composants du complément (C3b, C3d et C3a) et une diminution de son activité lytique (Dutta et coll., 2008). Dans les monocytes humains, le DDE à faibles concentrations (10 µg/ml) induit une réponse pro-inflammatoire ; à plus fortes doses (80 µg/ml), le statut inflammatoire s'accompagne d'une activation des voies extrinsèques et intrinsèques de l'apoptose (Alegria-Torres, 2009).

Chez les souris transgéniques exprimant constitutivement le CYP3A4, l'exposition par voie orale au DDT à faibles doses (1 mg/kg) entraîne une augmentation de l'expression de ce gène *via* l'activation de PXR (Medina-Diaz et coll., 2007). De plus fortes doses de DDT conduisent à un effet opposé. Il est connu que ce composé induit la production de cytokines pro-inflammatoires (Kim et coll., 2004) dans les macrophages (effet hormétique : effet inverse observé entre faibles et fortes doses). La production de cytokines, induite après exposition au DDT, pourrait alors diminuer l'expression de PXR et conduire à une moindre activation des cytochromes P450 (Medina-Diaz et coll., 2007). L'interaction du DDT avec les cytochromes impliqués dans la détoxification de nombreux médicaments peut ainsi interférer avec leur efficacité. Cet effet hormétique a été observé pour le DDT dans l'hépatocarcinogénèse (activé par les faibles doses et inhibé par les fortes doses) (Shutoh et coll., 2010). L'exposition de rats à de très faibles doses de DDT (0,06 mg/kg/j) pendant 4 semaines conduit à de faibles taux de stress oxydant dans l'hypothalamus, associés à une méthylation de l'ADN incomplète et à une régulation transcriptionnelle négative de certains gènes (Shutoh et coll., 2010).

En résumé, le DDT et son métabolite, le DDE, sont génotoxiques. L'effet génotoxique est retrouvé dans plusieurs modèles cellulaires et en particulier dans les lymphocytes humains. Le DDE peut également avoir un effet génotoxique de manière indirecte en provoquant un stress oxydant. Le DDT, xéno-œstrogène, perturbe différentes voies de signalisation et augmente l'expression de l'aromatase. Comme d'autres organochlorés, le DDT, en modifiant les taux de cytokines (IL-2, IL-4), altère *in vitro* la capacité des cellules NK humaines à lyser les cellules tumorales.

### Phénoxy herbicides (2,4-D, MCPA, dicamba)

Une étude réalisée par Linnainmaa (1984) montre que le 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) et le MCPA (acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique) n'induisent pas de dommages à l'ADN dans les lymphocytes périphériques chez l'animal après administration par voie intra-gastrique (100 mg/kg pendant deux semaines) ou *in vitro* dans les cellules CHO (exposition une heure à 10 µM). Une administration orale chez l'animal de 2,4-D à une dose élevée (LD16) exerce un effet immuno-suppresseur (Imel'baeva et coll., 2000). Le dicamba (acide 3,6-dichloro-2-méthoxybenzoïque) et

son produit commercial aux doses de 200 µg/ml (environ 1M) induisent une génotoxicité dans les lymphocytes humains en culture (Filkowski et coll., 2003).

Le phénoxyherbicide 2,4,5-T (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique) et son métabolite 2,4,5-TCP (à 100 ppm) entraînent *in vitro* un stress oxydant dans les érythrocytes humains mis en évidence par une diminution de l'activité des enzymes impliquées dans la régulation du stress oxydant (superoxyde dismutase – SOD – et catalase) et une diminution des taux d'ATP (Bukowska, 2004).

Chez des souris, l'exposition par gavage au MCPA à 40 ppm pendant 18 mois suivie par un retour à une alimentation contrôle pendant 12 mois conduit à l'apparition de leucémies et à la présence d'infiltrations néoplasiques dans le foie (Takagi, 1990). Il existe très peu d'études concernant l'impact des phénoxyherbicides au niveau cellulaire et moléculaire.

En résumé, il est impossible d'apporter des arguments en faveur ou non d'une relation de causalité entre l'exposition aux phénoxy herbicides et l'apparition de pathologies hématopoïétiques.

### **Hydrocarbures halogénés (DBCP)**

En 1989, certains auteurs (Teramoto et Shirasu, 1989) montrent que le DBCP (1,2-dibromo-3-chloropropane), un nématocide, induit des aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse, des mutations dominantes létales chez les rats *germ-free*. En revanche, cet effet ne serait pas reproductible chez la souris (Generoso et coll., 1985). Le DBCP (5 mg/kg) induit des cassures simples brins d'ADN dans le foie et les reins des rats traités, 20 min et 4 h après une injection intra-péritonéale (Brunborg et coll., 1996). Une dose de 10 mg entraîne l'apparition de dommages à l'ADN dans tous les organes excepté la moelle osseuse et le colon. Des doses plus importantes (40 mg/kg) induisent des cassures simples brins dans la moelle osseuse et le colon (Brunborg et coll., 1996). Les dommages à l'ADN ont été observés dans les hépatocytes isolés de rat à de faibles concentrations (5 à 10 µM) (Soderlund et coll., 1991). Chez le rat, le DBCP (4 doses de 87 mg/kg) pendant 4 jours induit l'apoptose dans les cellules de Sertoli, ce qui conduit à une perte de leur capacité de différenciation (Meistrich et coll., 2003). L'effet pro-apoptotique du DBCP a été montré sur d'autres types cellulaires (HL-60, LLCPK1) à des doses élevées allant de 30 à 300 µM (Wiger et coll., 1998). Le DBCP apparaît clairement comme un agent tumorigène dans différentes espèces quelle que soit la voie d'exposition (Clark et Snedeker, 2005). Son effet mutagène est montré dans différentes études (Ryu et coll., 2002 ; Clark et Snedeker, 2005).

En résumé, aucune étude concernant son impact sur l'hématopoïèse ou sur des voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance et la différenciation des cellules hématopoïétiques n'est disponible. Aucune étude n'a été décrite concernant le potentiel immunotoxique du DBCP.

## Organophosphorés

La propriété la plus connue des organophosphorés (OP) est leur toxicité cholinergique (Costa, 2006). Les OP inhibent l'acétylcholine estérase, enzyme qui hydrolyse l'acétylcholine, neurotransmetteur majoritaire du système nerveux central et périphérique. L'inhibition de cette enzyme entraîne une accumulation d'acétylcholine dans les synapses, ce qui a des conséquences graves sur la transmission synaptique.

### *Chlorpyrifos, malathion, parathion, paraoxon, diazinon*

Les OP, et notamment le chlorpyrifos pour lequel il existe une littérature abondante, sont capables d'affecter le système immunitaire *via* d'autres cibles cellulaires et moléculaires. Une large documentation est disponible sur les propriétés immunotoxiques de ces composés (Gallichio et coll., 1987 ; Parent-Massin et coll., 1993 ; Nakadai et coll., 2006). Les personnes exposées au chlorpyrifos à la maison ou au travail présentent des changements de plusieurs paramètres immunologiques (Trasher et coll., 2002). La capacité des organophosphorés à perturber l'immunité résulterait d'effets sur des cibles cellulaires précises régulant le processus d'immunité au niveau de :

- la production d'interleukine ;
- la prolifération des lymphocytes T ;
- la modification des profils de sécrétion des cytokines ;
- l'inhibition de l'activité cytolytique des cellules NK *via* l'induction de l'apoptose.

Les OP (chlorpyrifos, malathion et parathion) sont capables de modifier l'hématopoïèse myéloïde ou de perturber la différenciation de cellules hématopoïétiques en culture après exposition expérimentale de l'animal par gavage (Li et coll., 2007 et 2009). Les composés organophosphorés sont des composés pro-oxydants capables d'induire *in vivo* une augmentation de la peroxydation lipidique, d'induire la production d'espèces radicalaires, de perturber le fonctionnement mitochondrial, de diminuer l'activité des enzymes impliquées dans la régulation du stress oxydant (Saulsbury et coll., 2009 ; Ambali et coll., 2010 ; Gupta et coll., 2010 ; Mansour et Mossa, 2010 ; Slotkin et Seidler, 2010 ; Cole et coll., 2011 ; Saxena et coll., 2011). Certains auteurs ont observé des effets différents sur le statut oxydo-réducteur selon la dose (Mandal et Das, 2011). Ainsi, chez le rat albinos exposé à des doses de 5 à 10 mg/kg, le taux de peroxydation lipidique

est élevé et l'activité des enzymes anti-oxydantes est réduite ; le contraire est observé à plus forte dose (20 à 30 mg/kg). Des effets sur des cibles spécifiques contrôlant l'entrée de cystéine dans la cellule *via* le transporteur cystine/glutamate ont été rapportés (Slotkin et coll., 2010). Le chlorpyrifos est un agent pro-apoptotique, effet référencé dans diverses études *in vitro* et *in vivo*, en raison de son pouvoir pro-oxydant. L'activation de caspases (caspase 3) par le chlorpyrifos est controversée (Li et coll., 2007 et 2009 ; Das et coll., 2008 ; Saulsbury et coll., 2008). Ce composé active les voies de type MAP kinase (ERK, p38 JNK) ce qui conduirait à l'induction de l'apoptose. Il régule l'expression de certains facteurs de transcription (SP1, AP-1) (Crumpton et coll., 2000) et la voie de signalisation liée à l'AMP cyclique (adénylate cyclase, PDE et PKA) (Adigun et coll., 2010). Des modulations de l'expression de *cfos* et de p53 dans certaines zones du cerveau après exposition expérimentale des animaux au chlorpyrifos ont aussi été observées (Dam et coll., 2003).

Le chlorpyrifos, le diazinon, le paraoxon et le parathion sont capables d'induire des dommages à l'ADN (Hreljac coll., 2008 ; Hreljac et Filipic, 2009 ; Ukpebor et coll., 2011). Des effets génotoxiques (micronoyaux, coupures simples et doubles brins, échanges de chromatides) sont observés *in vivo* (larve de xénope, poisson, souris) (Amer et Fahmy, 1982 ; Shadnia et coll., 2005 ; Ali et coll., 2008 et 2009 ; Rahman et coll., 2009) et *in vitro* (lymphocytes de sang périphérique humain, lignée cellulaire NK, hépatocytes de souris) (Muscarella et coll., 1984 ; Vindas et coll., 2004 ; Das et coll., 2006 ; Li et coll., 2007 ; Cui et coll., 2011 ; Khanna et coll., 2011). La génotoxicité des OP pourrait être liée à leur propriété pro-oxydante (Shadnia et coll., 2005). Chez l'homme, le polymorphisme du gène codant pour l'enzyme paraoxonase I (PON1) impliquée dans la détoxification des OP est en relation avec l'activité génotoxique de ces composés (Singh et coll., 2011). Le polymorphisme génétique de PON1 peut intervenir dans la susceptibilité au stress oxydant associé aux organophosphorés (Huen et coll., 2010).

### **Fonofos et terbufos**

Aucune étude relative à l'impact de ces composés sur la moelle osseuse, l'hématopoïèse, la signalisation cellulaire et l'immunité (interleukine/cytokine) n'a été répertoriée. Une étude concerne l'impact du terbufos sur le statut oxydo-réducteur. Elle montre l'existence d'une interaction entre le polymorphisme de gènes impliqués dans la régulation du stress oxydant et l'utilisation de terbufos chez les patients atteints de cancer de la prostate (Koutros et coll., 2011). Trois études rapportent une génotoxicité de ces deux composés (Gentile et coll., 1982 ; Wu et coll., 2011 ; Barry et coll., 2012). Un effet pro-apoptotique du terbufos a été démontré dans les cellules HepG2 (Wu et coll., 2011) et les blastocytes (Greenlee et coll., 2004). Du point de vue mécanistique les données bibliographiques sont très insuffisantes pour apporter une quelconque conclusion sur le mécanisme d'action de ces composés.

### Malathion

Des effets génotoxiques et clastogéniques ont été observés dans la moelle osseuse après administration de malathion chez la souris et le rat (Hoda et coll., 1991 ; Amer et coll., 2002 ; Moore et coll., 2011 ; Giri et coll., 2011) à des doses de 2,5 à 80 mg/kg de poids corporel *via* des injections intra-péritonéales (Amer et coll., 1996 ; Moore et coll., 2011 ; Giri et coll., 2011), l'alimentation (Amer et coll., 2002), l'intubation (0,1 % de la dose commercialisée ; Hoda et coll., 1991) ou une application cutanée (Salvadori et coll., 1988) ; dans ce dernier cas les doses appliquées étaient très élevée 500 à 2 000 mg/kg. En revanche, une autre étude chez le rat ne montre pas de dommage à l'ADN dans les cellules de la moelle osseuse suite à l'exposition au malathion 8 ppm dans l'eau de boisson (Degraeve et coll., 1984). Reus et coll. (2008) montrent que l'administration intra-péritonéale de malathion à des doses 100 fois supérieures à la DJA (100 et 150 mg/kg) chez le rat, pendant 1 ou 28 jours entraîne des dommages à l'ADN dans le sang périphérique et l'hippocampe (Reus et coll., 2008).

Des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs ont été observés *in vitro*. L'exposition de lymphocytes humains à des doses de 10 à 70 µg/ml (soit 33 µM) induit des dommages à l'ADN (Walter et coll., 1980). Des résultats identiques ont été observés dans les leucocytes périphériques humains traités pendant 24 et 48 heures avec des doses de 66 nM à 66 µM (Balaji et coll., 1993). Cependant, certains auteurs n'observent qu'un faible potentiel du malathion à induire des dommages à l'ADN dans les lymphocytes humains exposés 1 heure à des concentrations de 25, 75, et 200 µM (Blasiak et coll., 1999) ou à des concentrations de 5 à 100 µg/ml (Titenko-Holland et coll., 1997). Le métabolite du malathion, le malaaxon semble plus efficace dans ce modèle (Blasiak et coll., 1999). En revanche, celui-ci n'exerce aucune activité génotoxique dans les cellules humaines placentaires contrairement à la molécule mère (Galantai et coll., 2011). En 1993, Flessel et coll. (1993) rapportent que les tests de génotoxicité sont positifs lorsqu'on utilise le malathion de grade technique ou commercial ou son métabolite mais que le malathion pur n'exerce qu'un très faible effet génotoxique. L'exposition de cellules de moelle osseuse de hamster au malathion à des doses DL50/2 /5 ou /10 n'induit que de faibles effets clastogéniques (Dzwonkowska et coll., 1986). *In vitro*, l'exposition de cellules de moelle osseuse humaine au malaaxon entraîne une diminution de la capacité de différenciation des progéniteurs vers la lignée érythrocytaire et granulomonocytaire (1 nM à 0,1 µM) (Gallicchio et coll., 1987).

À des doses non cholinergiques, les organophosphorés sont immunotoxiques. Le malathion peut modifier les propriétés des macrophages après une administration orale (Rodgers et coll., 1996) et altérer *in vitro* leur production de nitrite, de TNF $\alpha$  et la peroxydation des lipides (Ayub et coll., 2003). L'exposition d'animaux par voie orale au malathion peut faire varier la réponse humorale

(Banerjee et coll., 1998 ; Johnson et coll., 2002), cependant l'exposition par voie cutanée chez la souris ne modifie pas l'immunité (Relford et coll., 1989).

Le malathion apparaît comme un composé pro-oxydant. *In vitro* par exemple, l'effet génotoxique du malathion ou de son métabolite est associé à une induction de stress oxydant dans les cellules PC12 ou HepG2 (Moore et coll., 2010 ; Lu et coll., 2012).

L'administration *in vivo* de malathion est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique hépatique, des dommages oxydatifs (lipides, protéines, ADN) et des signaux pro-inflammatoires (Mostafalou et coll., 2011 ; Aboul-Soud et coll., 2011). L'exposition de rat au malathion à une dose équivalente à la DL50 entraîne au bout de 60 jours des dommages à l'ADN associés à une augmentation de la production d'oxygène radicalaire dans différents tissus (Ojha et coll., 2011). *In vivo* (Aboul-Soud et coll., 2011) et *in vitro*, le malathion apparaît comme un agent pro-apoptotique dans les splénocytes murins (Battaglia et coll., 2010), dans les cellules mononuclées de sang périphérique (Ahmed et coll., 2009), dans les fibroblastes (Masoud et coll., 2003) et dans les cellules d'hépatocarcinome HepG2 (Moore et coll., 2010).

En résumé, les organophosphorés dont le chlorpyrifos, sont des composés que l'on peut considérer comme génotoxiques et pro-oxydants. Les effets sont liés à l'activation de certaines voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Les propriétés immunotoxiques pourraient être à l'origine des pathologies hématopoïétiques observées chez les professionnels exposés à ce composé.

## Glyphosate

Le glyphosate (N-(phosphonométhyl) glycine) est un agent pro-oxydant. Une administration par voie intra-péritonéale à la dose de 50 mg/kg, induit chez la souris, une peroxydation des lipides dans le foie et les reins ainsi que des dommages à l'ADN (Cavusoglu et coll., 2011). Son activité pro-oxydante n'est pas forcément corrélée avec une atteinte à l'ADN, la génotoxicité du glyphosate semble controversée (pour une revue voir Williams et coll., 2000). Une injection unique par voie intra-péritonéale de doses comparables voire plus faibles (25 mg/kg), induit chez la souris des cassures chromosomiques et des micronoyaux dans la moelle osseuse ainsi qu'une certaine cytotoxicité (Prasad et coll., 2009). Le glyphosate aux doses de 1 à 7 mM est cytotoxique pour les cellules humaines (GM38 et HT1080) (Monroy et coll., 2005). Dans d'autres modèles cellulaires, le glyphosate ne montre pas d'effet génotoxique (Li et Long, 1988 ; Rank et coll., 1993 ; Dimitrov et coll., 2006). Ces effets controversés peuvent être dus aux tests utilisés (Alvarez-Moya et coll., 2011).

De plus, la génotoxicité observée dans certaines études *in vitro* ou *in vivo* correspond à des doses assez élevées (3 à 7 mM, 580 mg/ml -3,5 mM- et 400 mg/kg respectivement dans les cellules HepG2, dans les lymphocytes humains et chez la souris) (Mana et coll., 2009 ; Mladinic et coll., 2009).

La formulation des produits contenant le glyphosate aurait plus d'effet toxique que la molécule isolée (Williams et coll., 2000 ; Dimitrov et coll., 2006 ; Heydens et coll., 2008 ; Gasnier et coll., 2009). Des effets génotoxiques de différentes formulations sont rapportés à des concentrations de formulation correspondant à des doses résiduelles de 120 nM de glyphosate seul. Le Round up, une des formulations la plus testée, exerce des effets génotoxiques dans les globules rouges de caïman après exposition de l'œuf (50 à 1 750 µg ou 10 µM/œuf) (Poletta et coll., 2009). L'addition de Round up dans les cellules d'hépatome de rats à des doses allant de 1 à 10 mM induit des perturbations mitochondriales (membrane et activité de la chaîne respiratoire) et nucléaires suggérant une diminution de l'activité transcriptionnelle (Malatesta et coll., 2008). Dans le même modèle cellulaire (Calvacante et coll., 2008), le métabolite du glyphosate, l'acide aminoéthylphosphonique aurait un potentiel génotoxique dans la lignée cellulaire HepG2 exposées à 2,5 - 7,5 mM, pendant 4 heures ou dans les lymphocytes de souris après exposition *in vivo* 48 heures aux doses de 200- 400 mg/kg.

Une étude conduite sur des lignées cellulaires HepG2 et MDA-MB-453-kb2 (issues de cancers du sein) montre que différentes formulations de glyphosate conduisent à des effets cytotoxiques, génotoxiques et perturbateurs endocriniens, même à faibles doses (Gasnier et coll., 2009).

Les effets du glyphosate sur le système immunitaire ont été moins étudiés que celles du chlorpyrifos. Chez le poisson, ils apparaissent moins importants que ceux du chlorpyrifos (El-Gendy et coll., 1998) Des effets immunosuppresseurs sont observés dans les cultures primaires de lymphocytes humains uniquement aux doses de 1 mM (Nakashima et coll., 2002).

Le glyphosate ajouté à des concentrations de 1 à 10 mM entraîne un retard du cycle cellulaire au niveau de l'entrée en phase M, retard lié à une diminution globale de la synthèse protéique et un retard dans l'activation de la kinase dépendante des cyclines B (CDK1) (Marc et coll., 2002).

En résumé, le glyphosate présente une activité pro-oxydante qui n'est pas forcément corrélée avec une atteinte à l'ADN. Le glyphosate induit chez la souris, des cassures chromosomiques et des micronoyaux dans la moelle osseuse ainsi qu'une certaine cytotoxicité. Cependant, la génotoxicité n'est pas retrouvée dans tous les systèmes cellulaires. Le métabolite du glyphosate, l'acide aminoéthylphosphonique aurait un potentiel génotoxique dans les lymphocytes de souris exposées *in vivo*.

### Triazines (atrazine, simazine)

La plupart des études concernant la famille des triazines ont été réalisées sur l'atrazine et la simazine. La génotoxicité de l'atrazine est controversée (Gebel et coll., 1997 ; Kligerman et coll., 2000). En revanche, de nombreuses études démontrent un impact des triazines sur l'immunité et la myélopoïèse. L'exposition expérimentale des animaux à l'atrazine ou la simazine modifierait la réponse humorale et cellulaire, exercerait un effet immunosuppresseur, diminuerait les capacités cytotoxiques des cellules *Natural killer* (NK), pourrait perturber la prolifération et la distribution des lymphocytes et la production de cytokines et diminuer la capacité de résistance de l'hôte au développement de mélanome dans le test de contaminations avec des cellules de mélanome B16F10 (Fournier et coll., 1992 ; Rooney et coll., 2003 ; Filipov et coll., 2005 ; Karrow et coll., 2005 ; Brodtkin et coll., 2007). Chez le poisson, l'administration d'atrazine au cours du développement embryonnaire (0,1 à 12,5 µg/l) pendant 3 jours conduit à une perturbation du système immunitaire avec une augmentation du recrutement des phagocytes et un impact sur l'expression de l'interleukine IL-1b (Jin et coll., 2010a).

*In vitro*, l'atrazine diminue l'activité proliférative des blastes de souris en culture (0,05 µM à 5 µM) (Bocher et coll., 1993). L'atrazine à 10 µM diminue les capacités cytotoxiques des cellules NK sur les cellules tumorales (Whalen et coll., 2003). À 30 µM, elle perturbe la libération des granules lytiques dans les lignées cellulaires NK (Rowe et coll., 2007). De même, la simazine affecte l'activité tumoricide et anti-virale des macrophages murins en diminuant la production d'oxyde nitrique et de TNFα (Kim et coll., 2002). La simazine (mais non l'atrazine) perturbe l'activation de NFκB induite par le LPS (lipopolysaccharides) dans des lignées transfectées avec un gène reporter stable NFκB (Igarashi et coll., 2006). Même à de faibles doses (1 µM) l'atrazine peut exercer un effet immunotoxique en inhibant la maturation de cellules dendritiques (Pinchuk et coll., 2007), *via* l'élimination des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC I) de la surface de ces cellules, augmentant ainsi la vulnérabilité du système immunitaire. Dans les cellules nucléées normales humaines, l'atrazine (0,03 ; 0,3 et 3 µM) ou la simazine (0,01 ; 0,1 et 1 µM) perturbent la production de cytokines (Hooghe et coll., 2000 ; Pruett et coll., 2006).

L'atrazine apparaît comme un composé hématotoxique *in vitro* à de faibles doses (<10 ppm) (Magnelli et coll., 1989). *In vivo*, l'administration de 59 mg/kg d'atrazine (par voie intra-péritonéale) entraîne une perturbation de l'hématopoïèse centrale après 10 jours de traitement (Mencoboni et coll., 1992). Des effets comparables sont observés avec la phénylhydrazine hydrochloride à 50 mg/kg pendant 9 jours (Elorza et coll., 2008). Chez le rat exposé à l'atrazine, il a été rapporté des activités hématotoxiques (Abarikwu et coll., 2010). Les triazines semblent modifier l'activité ou l'expression de certaines protéines clés des voies de signalisation cellulaire impliquées dans le contrôle de la

prolifération et de la survie cellulaire (AKT, PI-3 K, ERK, bcl2). Lim (2009) montre que l'atrazine à de très faibles doses (100 ng/ml) induit 24 heures après l'exposition de cellules de muscle lisse, une diminution de la phosphorylation d'AKT, une protéine clé de la régulation de la prolifération souvent activée dans les cellules tumorales. Dans les cellules ovariennes humaines, l'atrazine (1  $\mu\text{M}$ ) active la voie dépendante de l'ERK (Albanito et coll., 2008).

De nombreuses études réalisées *in vivo* rapportent un effet pro-oxydant de l'atrazine et de la phénylhydrazine hydrochloride. Ces effets pro-oxydants sont observés dans le foie (lipoperoxydation) (Nwani et coll., 2010 ; Singh et coll., 2010) et dans les érythrocytes (Bhatti et coll., 2011). Les effets pro-oxydants de l'atrazine sont modulables avec une exposition concomitante de sélénium (Adesiyani et coll., 2011). Le stress oxydant lié à l'administration d'atrazine pendant les 3 premiers jours du développement embryonnaire chez le poisson zèbre serait à l'origine de la perturbation du système immunitaire inné ou non spécifique (Jin et coll., 2010a). Lasserre et coll. (2009) montrent que le traitement des cellules MCF7 pendant 24 heures avec 100  $\mu\text{g/l}$  (0,5  $\mu\text{M}$ ) d'atrazine entraîne une diminution de l'expression de certaines protéines y compris les enzymes régulant le statut oxydo-réducteur.

L'atrazine n'apparaît pas comme un composé pro-apoptotique. Elle diminue la prolifération de fibroblastes en culture sans activer les voies de signalisation liées à la mort cellulaire programmée (Manske et coll., 2004). Des dommages à l'ADN dans les cellules en culture exposées à l'atrazine ont été rapportés (Pino et coll., 1988 ; Ribas et coll., 1995 ; Taets et coll., 1998, Manske et coll., 2004).

En résumé, l'atrazine induit un stress oxydant associé à une peroxydation lipidique, ainsi qu'une perturbation de certaines enzymes des voies de régulation de la survie et de la prolifération cellulaire. De plus l'exposition à l'atrazine entraîne des modifications au niveau du système immunitaire ainsi qu'une toxicité au niveau de la moelle osseuse associée à une moindre différenciation myéloïde. Ces perturbations pourraient être à l'origine des étapes conduisant au développement des lymphomes. Par conséquent, les études mécanistiques concernant l'atrazine, apportent des arguments en faveur d'une plausibilité de la relation de causalité entre l'exposition à l'atrazine et l'apparition de certains troubles hématopoïétiques.

### **Pyréthroïdes (perméthrine)**

Les pyrétroïdes sont des insecticides non persistants largement utilisés en agriculture ainsi qu'à l'intérieur des habitations. Ils apparaissent comme des composés immunosuppresseurs. L'exposition à la perméthrine pourrait être associée à des effets immunosuppresseurs en relation avec les phénomènes d'allergie (Prater et coll., 2003 et 2005). L'application quotidienne d'une

solution allant de 0,5 à 5  $\mu\text{M}$  (environ 100 mg/jour/kg poids corporel) pendant 10 à 30 jours sur la région dorsale de souris immuno-sensibles (souche C57BL6/N) conduit à une baisse de la réponse des macrophages spléniques et de la production d'anticorps (Punareewattana et coll., 2001). L'exposition de rats mâles Wistar pendant 28 jours à la cyperméthrine ou à la perméthrine (à des doses allant de 11 à 120 mg/kg de poids corporel) entraîne respectivement des modifications de certains paramètres sanguins (volume globulaire moyen des globules rouges, hématocrites, taux de globules blancs), une diminution de l'hypersensibilité retardée ou une augmentation d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse (Institoris et coll., 1999).

Une étude récente montre une corrélation entre les concentrations de chlor-dane et perméthrine, présents en mélange dans le sang de cordon et le taux de certaines cytokines (Neta et coll., 2011). L'exposition à la perméthrine est notamment associée avec de faibles taux d'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 impliquée dans le mécanisme immunitaire de l'allergie.

La voie d'exposition semble être un facteur important dans la toxicité des pyréthrinoides. Dans l'étude de Tyrkiel et coll. (2001), les rats ont été exposés à différentes doses de fenvalérate ou de perméthrine (à des doses dépassant 400 fois la dose journalière admissible). Les résultats montrent que la perméthrine peut induire, sans signe apparent de cytotoxicité, des dommages à l'ADN dans les cellules sexuelles quelle que soit la voie d'exposition (intra-péritonéale ou per os) et affecte l'ADN des cellules de la moelle osseuse uniquement lors d'une exposition orale. En revanche, l'exposition au fenvalérate n'induit pas de génotoxicité, mais ce composé apparaît cytotoxique sur les cellules sexuelles et de la moelle osseuse aux doses testées, quelle que soit la voie d'exposition. Les propriétés génotoxiques des pyréthrinoides ont été démontrées *in vitro* à des doses élevées (200 à 1 000  $\mu\text{M}$ ) sur les cellules de sang périphérique humain pour la perméthrine (Undeger et Basaran, 2005 ; Turkez et Togar, 2011) et la cyperméthrine (Undeger et Basaran, 2005) ainsi que sur les cellules de la muqueuse nasale. *In vivo*, l'exposition dermique à la perméthrine à 1,3 mg/kg pendant 72 heures n'entraîne pas de dommages à l'ADN estimés par la mesure des bases oxydées (8-Oxo-2'-deoxyguanosine, 8-oxo-dg) dans les urines (Abu-Qare et Abou-Donia, 2000).

*In vitro*, les doses de 100  $\mu\text{M}$  de perméthrine entraînent un stress oxydant, mesuré par la production d'espèces radicalaires de l'oxygène et par l'activité des enzymes régulant le statut oxydoréducteur des cellules (Olgun et Misra, 2006 ; Nasuti et coll., 2008). *In vivo*, l'exposition aux pyréthrinoides 150 mg/kg (soit 1/10<sup>e</sup> de LD50) entraîne une variation du statut oxydoréducteur des cellules sanguines liée à une modification de fluidité membranaire. L'exposition des animaux pendant 60 jours à une dose correspondant au dixième de la DL50 entraîne des dommages à l'ADN dans le striatum. Ces effets sont associés à une inhibition du complexe mitochondrial I due à une baisse de la fluidité membranaire (Falcioni et coll., 2010).

Les pyréthriinoïdes peuvent affecter certaines voies de signalisation cellulaire. Aux doses de 25 à 100  $\mu\text{M}$ , ils activent les cytochromes P450 (CYP2B1, 3A1) dans les hépatocytes de rat en culture primaire (Heder et coll., 2001). Dans des cellules cancéreuses prostatiques, la perméthrine entraîne l'activation des MAP kinases et de l'activité tyrosine kinase de ERB2 (Tessier et Matsumura, 2001). Les pyréthriinoïdes inhibent la transduction de signaux dans les lymphocytes humains (STAT 6) (Diel et coll., 2003).

La perméthrine exerce des effets œstrogéniques et anti-androgéniques (antagoniste des récepteurs aux androgènes) à faible dose 0,1  $\mu\text{M}$  (Sun et coll., 2007 ; Xu et coll., 2008 ; Zhang et coll., 2008 ; Jin et coll., 2010b) ce qui peut avoir des conséquences sur l'hématopoïèse dont le fonctionnement dépend des activités œstrogéniques environnantes.

La perméthrine peut induire l'apoptose. Prater et coll. (2002) montrent par exemple qu'une seule dose de perméthrine (220 à 1 100 mg/kg) pendant 8 heures inhibe la prolifération des lymphocytes T spléniques et l'apoptose dans les thymocytes.

En résumé, beaucoup d'études sont relatives aux propriétés de la perméthrine. Ce pesticide est un perturbateur endocrinien qui à forte dose induit un stress oxydant, des dommages à l'ADN ainsi qu'une perturbation de l'hématopoïèse et du système immunitaire. La perméthrine affecte également certaines voies de signalisation (STAT6, ERB2, MAP kinase). Les propriétés de la perméthrine sont autant d'arguments en faveur de la plausibilité d'une relation entre l'exposition chronique à ce composé et l'apparition de pathologies hématopoïétiques.

### **Chloroacétamides (alachlore)**

Lalachlore est un herbicide de la famille des chloroacétamides. Sa génotoxicité a été démontrée *in vivo* et *in vitro* dans plusieurs études. L'exposition de souris à lalachlore dans l'eau de boisson entraîne des dommages cytogénétiques, des aberrations chromosomiques et un index mitotique élevé dans les cellules de la moelle osseuse (Meisner et coll., 1992). Dans les cellules humaines lymphoblastoïdes en culture, lalachlore (40  $\mu\text{g/ml}$ ) induit la formation de micronoyaux, d'aberration chromosomiques et des échanges de chromatides sœurs (Ribas et coll., 1995, 1996 et 1997 ; Mattiuzzo et coll., 2006). Cependant, d'autres études ne rapportent pas d'effet génototoxique pour ce composé (Pinter et coll., 1989 ; Gebel et coll., 1997 ; Wetmore et coll., 1999 ; Heydens et coll., 2000).

Lalachlore pourrait perturber le système immunitaire en inhibant l'activation du promoteur de l'IFN  $\beta$ , la production d'oxyde nitrique et en activant NF $\kappa$ B dans les macrophages (Hong et coll., 2004 ; Shimomura-shimizu et coll., 2005 ; Ohnishi et coll., 2008).

L'alachlore affecte certaines voies de signalisation cellulaires impliquées dans le contrôle de la survie et de la prolifération cellulaire (voie Wnt  $\beta$ -caténine, Bid 3, bcl2, MAP kinase) (Genter et coll., 2002) et est aussi un activateur des PXR (Lemaire et coll., 2006).

L'exposition à l'alachlore est associée à une perturbation du statut oxydo-réducteur (déplétion en GSH, modification de l'expression de GST, induction des protéines HSP *Heat Shock Protein*, peroxydation lipidique) (Bagchi et coll., 1996 ; Burman et coll., 2003 ; Grizard et coll., 2007 ; Li et coll., 2009).

En résumé, la perturbation de certaines voies de signalisation et, notamment de la voie Wnt  $\beta$ -caténine et des voies anti-apoptotiques apportent des arguments en faveur d'un rôle de l'alachlore dans la dérégulation de l'hématopoïèse. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur la myélopoïèse. La modification de la réponse immunitaire après exposition à ce composé, conforte son rôle dans la régulation des étapes à l'origine de certaines pathologies hématopoïétiques. Mais ces hypothèses mécanistiques restent à confirmer.

**En conclusion**, plusieurs travaux épidémiologiques (rapportés dans la partie des données épidémiologiques) suggèrent une association entre exposition à certains pesticides et les pathologies hématopoïétiques en particulier leucémies et lymphomes. Afin d'apporter des arguments scientifiques sur la plausibilité d'une telle relation, l'impact des pesticides au niveau cellulaire et moléculaire a été analysé dans les modèles d'étude *in vivo* ou *in vitro* en focalisant l'intérêt sur les voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire de façon générale mais aussi sur les principales voies de signalisation de la régulation de l'hématopoïèse (normale et pathologique) et de l'immunité, sur l'expression et/ou l'activité des facteurs impliqués (cytokines facteurs de croissance, facteurs de transcription...), à travers des propriétés génotoxiques du pesticide lui-même ou de son métabolite ou encore sur les capacités pro-oxydantes des composés.

Les pesticides, pour la plupart, peuvent interagir à différents niveaux cellulaires et moléculaires sur des voies de signalisation variées (figure 22.1). Ce sont des composés généralement pro-oxydants. Mais la dérégulation du statut oxydant ne peut pas justifier la spécificité de leur impact sur des pathologies précises ou sur des voies de signalisation particulières.

Plusieurs pesticides (chlorpyrifos...) présentent un effet génotoxique clairement établi dans plusieurs systèmes cellulaires. D'autres (DDT, heptachlore, toxaphène, glyphosate) ne sont génotoxiques que dans certains modèles cellulaires. C'est parfois le métabolite qui est génotoxique. Ainsi, le métabolite du glyphosate aurait un potentiel génotoxique dans les lymphocytes de souris exposées *in vivo*. Les conséquences sur la survenue d'une pathologie de ces

perturbations ne sont cependant pas clairement établies. La génotoxicité des pesticides n'est pas toujours à l'origine de leurs effets perturbateurs sur la physiologie ou la biologie cellulaire.

La plupart des pesticides examinés dans ce chapitre exercent des effets immunotoxiques ou immunoperturbateurs, sauf les phénoxyherbicides, les hydrocarbures halogénés et le glyphosate pour lesquels il existe peu de données à ce sujet. Les pesticides tels que le lindane, le chlordane, le DDT, certains organophosphorés, certaines triazines et la perméthrine affectent à la fois l'immunité et l'hématopoïèse, propriétés qui leur confèrent un rôle potentiel dans l'étiologie de pathologies hématopoïétiques.

Cependant, des études complémentaires utilisant spécifiquement des modèles hématopoïétiques semblent indispensables pour approfondir les mécanismes d'action et confirmer ces hypothèses.

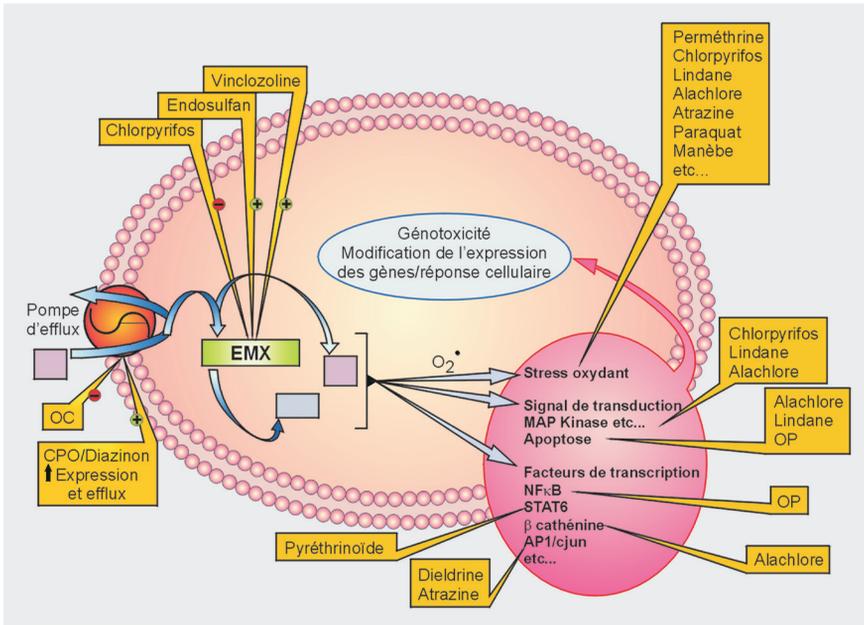


Figure 22.1 : Quelques exemples d'interactions possibles des pesticides au niveau cellulaire et moléculaire

## BIBLIOGRAPHIE

ABARIKWU SO, ADEDARA IA, FAROMBI EO. Influence of quercetin on haematological indices and biomarkers of oxidative stress in the serum of rats exposed to atrazine. *Afr J Med Med Sci* 2010, **39** :81-88

ABOUL-SOUD MA, AL-OTHMAN AM, EL-DESOKY GE, AL-OTHMAN ZA, YUSUF K, et coll. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats. *J Toxicol Sci* 2011, **36** : 285-296

ABU-QARE A, ABOU-DONIA M. Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage in rat urine following a single dermal dose of DEET (N, N-diethyl-m-toluamide), and permethrin, alone and in combination. *Toxicol Lett* 2000, **117** : 151-160

ADESIYAN AC, OYEJOLA TO, ABARIKWU SO, OYEYEMI MO, FAROMBI EO. Selenium provides protection to the liver but not the reproductive organs in an atrazine-model of experimental toxicity. *Exp Toxicol Pathol* 2011, **63** : 201-207

ADIGUN AA, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Disparate developmental neurotoxicants converge on the cyclic AMP signaling cascade, revealed by transcriptional profiles in vitro and in vivo. *Brain Res* 2010, **1316** : 1-16

AHMED RS, SUKE SG, SETH V, CHAKRABORTI A, TRIPATHI AK, et coll. Protective effects of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc.) on lindane-induced oxidative stress in rats. *Phytother Res* 2008, **22** : 902-906

AHMED T, TRIPATHI AK, SUKE SG, KUMAR V, AHMED RS, et coll. Role of HSP27 and reduced glutathione in modulating malathion-induced apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells : ameliorating effect of N-acetylcysteine and curcumin. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA* 2009, **23** : 1319-1325

ALBANITO L, LAPPANO R, MADEO A, CHIMENTO A, PROSSNITZ ER, et coll. G-protein-coupled receptor 30 and estrogen receptor-alpha are involved in the proliferative effects induced by atrazine in ovarian cancer cells. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1648-1655

ALEGRIA-TORRES JA, DIAZ-BARRIGA F, GANDOLFI AJ, PEREZ-MALDONADO IN. Mechanisms of p,p'-DDE-induced apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol In Vitro* 2009, **23** : 1000-1006

ALI D, NAGPURE NS, KUMAR S, KUMAR R, KUSHWAHA B, et coll. Assessment of genotoxic and mutagenic effects of chlorpyrifos in freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 650-656

ALI D, NAGPURE NS, KUMAR S, KUMAR R, KUSHWAHA B. Genotoxicity assessment of acute exposure of chlorpyrifos to freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Chemosphere* 2008, **71** : 1823-1831

- ALLEN AL, KOLLER LD, POLLOCK GA. Effect of toxaphene exposure on immune responses in mice. *J Toxicol Environ Health* 1983, **11** : 61-69
- ALVAREZ-MOYA C, SILVA MR, ARAMBULA AR, SANDOVAL AI, VASQUEZ HC, et coll. Evaluation of genetic damage induced by glyphosate isopropylamine salt using *Tradescantia* bioassays. *Genet Mol Biol* 2011, **34** : 127-130
- AMBALI SF, IDRIS SB, ONUKAK C, SHITTU M, AYO JO. Ameliorative effects of vitamin C on short-term sensorimotor and cognitive changes induced by acute chlorpyrifos exposure in Wistar rats. *Toxicol Ind Health* 2010, **26** : 547-558
- AMER SM, FAHMY MA, DONYA SM. Cytogenetic effect of some insecticides in mouse spleen. *J Appl Toxicol* 1996, **16** : 1-3
- AMER SM, FAHMY MA, ALY FA, FARGHALY AA. Cytogenetic studies on the effect of feeding mice with stored wheat grains treated with malathion. *Mutat Res* 2002, **513** : 1-10
- AMER SM, FAHMY MA. Cytogenetic effects of pesticides. I. Induction of micronuclei in mouse bone marrow by the insecticide Dursban. *Mutat Res* 1982, **101** : 247-255
- ARINOBU Y, MIZUNO S, CHONG Y, SHIGEMATSU H, IINO T, et coll. Reciprocal activation of GATA-1 and PU.1 marks initial specification of hematopoietic stem cells into myeloerythroid and myelolymphoid lineages. *Cell Stem Cell* 2007, **1** : 416-427
- AYUB S, VERMA J, DAS N. Effect of endosulfan and malathion on lipid peroxidation, nitrite and TNF-alpha release by rat peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol* 2003, **3** : 1819-1828
- BAGCHI D, BAGCHI M, HASSOUN EA, STOHS SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology* 1995, **104** : 129-140
- BAGCHI D, BHATTACHARYA G, STOHS SJ. In vitro and in vivo induction of heat shock (stress) protein (Hsp) gene expression by selected pesticides. *Toxicology* 1996, **112** : 57-68
- BALAJI M, SASIKALA K. Cytogenetic effect of malathion in in vitro culture of human peripheral blood. *Mutat Res* 1993, **301** : 13-17
- BANERJEE BD, PASHA ST, HUSSAIN QZ, KONER BC, RAY A. A comparative evaluation of immunotoxicity of malathion after subchronic exposure in experimental animals. *Indian J Exp Biol* 1998, **36** : 273-282
- BARNETT JB, BLAYLOCK BL, GANDY J, MENNA JH, DENTON R, et coll. Alteration of fetal liver colony formation by prenatal chlordane exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 820-822
- BARNETT JB, BLAYLOCK BL, GANDY J, MENNA JH, DENTON R, et coll. Long-term alteration of adult bone marrow colony formation by prenatal chlordane exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **14** : 688-695
- BARRY KH, KOUTROS S, ANDREOTTI G, SANDLER DP, BURDETTE LA, et coll. Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2012, **33** : 331-337

BARTOS T, SKAREK M, CUPR P, KOSUBOVA P, HOLOUBEK I. Genotoxic activity of a technical toxaphene mixture and its photodegradation products in SOS genotoxicity tests. *Mutat Res* 2005, **565** : 113-120

BATTAGLIA CL, GOGAL RM, JR., ZIMMERMAN K, MISRA HP. Malathion, lindane, and piperonyl butoxide, individually or in combined mixtures, induce immunotoxicity via apoptosis in murine splenocytes in vitro. *Int J Toxicol* 2010, **29** : 209-220

BAYOUMI AE, PEREZ-PERTEJO Y, ORDONEZ C, REGUERA RM, BALANA-FOUCE R, et coll. Changes in the glutathione-redox balance induced by the pesticides heptachlor, chlordane, and toxaphene in CHO-K1 cells. *Bull Environ Contam Toxicol* 2000, **65** : 748-755

BEACH TM, WHALEN MM. Effects of organochlorine pesticides on interleukin secretion from lymphocytes. *Hum Exp Toxicol* 2006, **25** : 651-659

BHATTI JS, SIDHU IP, BHATTI GK. Ameliorative action of melatonin on oxidative damage induced by atrazine toxicity in rat erythrocytes. *Mol Cell Biochem*. 2011, **353**(1-2) :139-149

BINELLI A, RIVA C, COGNI D, PROVINI A. Genotoxic effects of p,p'-DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis-(chlorophenyl)ethane) and its metabolites in Zebra mussel (*D. polymorpha*) by SCGE assay and micronucleus test. *Environ Mol Mutagen* 2008, **49** : 406-415

BLASIAK J, JALOSZYNSKI P, TRZECIAK A, SZYFTER K. In vitro studies on the genotoxicity of the organophosphorus insecticide malathion and its two analogues. *Mutat Res* 1999, **445** : 275-283

BLAYLOCK BL, NEWSOM KK, HOLLADAY SD, SHIPP BK, BARTOW TA, et coll. Topical exposure to chlordane reduces the contact hypersensitivity response to oxazolone in BALB/c mice. *Toxicol Lett* 1995, **81** : 205-211

BLYLER G, LANDRETH KS, BARNETT JB. Gender-specific effects of prenatal chlordane exposure on myeloid cell development. *Fundam Appl Toxicol* 1994, **23** : 188-193

BOCHER M, BOLDICKE T, SASSE F. Cytotoxic effect of atrazine on murine B-lymphocytes in vitro. *Sci Total Environ* 1993, **132** : 429-433

BRATTON MR, FRIGO DE, VIGH-CONRAD KA, FAN D, WADSWORTH S, et coll. Organochlorine-mediated potentiation of the general coactivator p300 through p38 mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis* 2009, **30** : 106-113

BRIZ V, MOLINA-MOLINA JM, SANCHEZ-REDONDO S, FERNANDEZ MF, GRIMALT JO, et coll. Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicol Sci* 2011, **120** : 413-427

BRODKIN MA, MADHOUN H, RAMESWARAN M, VATNICK I. Atrazine is an immune disruptor in adult northern leopard frogs (*Rana pipiens*). *Environ Toxicol Chem* 2007, **26** : 80-84

BRUNBORG G, SODERLUND EJ, HOLME JA, DYBING E. Organ-specific and transplacental DNA damage and its repair in rats treated with 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Chem Biol Interact* 1996, **101** : 33-48

BRYCE F, IVERSON F, ANDREWS P, BARKER M, CHERRY W, et coll. Effects elicited by toxaphene in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): a pilot study. *Food Chem Toxicol* 2001, **39** : 1243-1251

BUCHMANN A, WILLY C, BUENEMANN CL, STROH C, SCHMIECHEN A, et coll. Inhibition of transforming growth factor beta1-induced hepatoma cell apoptosis by liver tumor promoters: characterization of primary signaling events and effects on CPP32-like caspase activity. *Cell Death Differ* 1999, **6** : 190-200

BUKOWSKA B. 2,4,5-T and 2,4,5-TCP induce oxidative damage in human erythrocytes: the role of glutathione. *Cell Biol Int* 2004, **28** : 557-563

BURMAN DM, SHERTZER HG, SENFT AP, DALTON TP, GENTER MB. Antioxidant perturbations in the olfactory mucosa of alachlor-treated rats. *Biochem Pharmacol* 2003, **66** : 1707-1715

BUROW ME, TANG Y, COLLINS-BUROW BM, KRAJEWSKI S, REED JC, et coll. Effects of environmental estrogens on tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis in MCF-7 cells. *Carcinogenesis* 1999, **20** : 2057-2061

CAMERON HL, FOSTER WG. Dieldrin promotes resistance to anoikis in breast cancer cells in vitro. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 256-262

CANALES-AGUIRRE A, PADILLA-CAMBEROS E, GOMEZ-PINEDO U, SALADO-PONCE H, FERIA-VELASCO A, et coll. Genotoxic effect of chronic exposure to DDT on lymphocytes, oral mucosa and breast cells of female rats. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 540-553

CASSIDY RA, NATARAJAN S, VAUGHAN GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **90** : 55-64

CAVALCANTE DG, MARTINEZ CB, SOFIA SH. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*. *Mutat Res* 2008, **655** : 41-46

CAVUŞOĞLU K, YAPAR K, ORUÇ E, YALÇIN E. Protective effect of Ginkgo biloba L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice. *J Med Food* 2011, **14** : 1263-1272

CHO HS, KIM S, LEE SY, PARK JA, KIM SJ, et coll. Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. *Neurotoxicology* 2008, **29** : 656-662

CHUANG LF, HINTON DE, CHEUNG AT, CHUANG RY. Induction of differentiation in human myeloblastic leukemia ML-1 cells by heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **109** : 98-107

CHUANG LF, LIU Y, KILLAM K, JR., CHUANG RY. Modulation by the insecticides heptachlor and chlordane of the cell-mediated immune proliferative responses of rhesus monkeys. *In Vivo* 1992, **6** : 29-32

CHUANG LF, CHUANG RY. Heptachlor and the mitogen-activated protein kinase module in human lymphocytes. *Toxicology* 1998, **128** : 17-23

CHUANG LF, ROUGHT SE, CHUANG RY. Differential regulation of the major cyclin-dependent kinases, cdk2 and cdc2, during cell cycle progression in human lymphocytes exposed to heptachlor. *In Vivo* 1999, **13** : 455-461

CHUN HS, GIBSON GE, DEGIORGIO LA, ZHANG H, KIDD VJ, et coll. Dopaminergic cell death induced by MPP(+), oxidant and specific neurotoxicants shares the common molecular mechanism. *J Neurochem* 2001, **76** : 1010-1021

CICCHETTI R, ARGENTIN G. The role of oxidative stress in the in vitro induction of micronuclei by pesticides in mouse lung fibroblasts. *Mutagenesis* 2003, **18** : 127-132

CIMINO-REALE G, FERRARIO D, CASATI B, BRUSTIO R, DIODOVICH C, et coll. Combined in utero and juvenile exposure of mice to arsenate and atrazine in drinking water modulates gene expression and clonogenicity of myeloid progenitors. *Toxicol Lett* 2008, **180** : 59-66

CLARK HA, SNEDEKER SM. Critical evaluation of the cancer risk of dibromochloropropane (DBCP). *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2005, **23** : 215-260

COLE TB, BEYER RP, BAMMLER TK, PARK SS, FARIN FM, et coll. Repeated developmental exposure of mice to chlorpyrifos oxon is associated with paraoxonase 1 (PON1)-modulated effects on cerebellar gene expression. *Toxicol Sci* 2011, **123**(1) : 155-169

COLT JS, ROTHMAN N, SEVERSON RK, HARTGE P, CERHAN JR, et coll. Organochlorine exposure, immune gene variation, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009, **113** : 1899-1905

COSNEFROY A, BRION F, MAILLOT-MARECHAL E, PORCHER JM, PAKDEL F, et coll. Selective activation of zebrafish estrogen receptor subtypes by chemicals by using stable reporter gene assay developed in a zebrafish liver cell line. *Toxicol Sci* 2012, **125**(2) : 439-449

COSTA LG, GIORDANO G, GUIZZETTI M, VITALONE A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci* 2008, **13** : 1240-1249

COSTA LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 2006, **366** : 1-13

CRUMPTON TL, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation. *Brain Res* 2000, **857** : 87-98

CUENCA X, XHAARD A, MOUNIER N. Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes de Hodgkin. *Bull Cancer* 2009, **96** : 461-473

CUESTA A, MESEGUER J, ANGELES EM. Effects of the organochlorines p,p'-DDE and lindane on gilthead seabream leucocyte immune parameters and gene expression. *Fish Shellfish Immunol* 2008, **25** : 682-688

CUI Y, GUO J, XU B, CHEN Z. Genotoxicity of chlorpyrifos and cypermethrin to ICR mouse hepatocytes. *Toxicol Mech Methods* 2011, **21** : 70-74

DAM K, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Transcriptional biomarkers distinguish between vulnerable periods for developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: Implications for toxicogenomics. *Brain Res Bull* 2003, **59** : 261-265

DANIEL V, HUBER W, BAUER K, SUESAL C, CONRADT C, et coll. Associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) 4.4 and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) 4.4 blood levels with plasma IL-4. *Arch Environ Health* 2002, **57** : 541-547

DAS GP, SHAIK AP, JAMIL K. Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides in vitro on human lymphocytes using DNA diffusion assay. *Drug Chem Toxicol* 2006, **29** : 147-156

DAS PC, CAO Y, ROSE RL, CHERRINGTON N, HODGSON E. Enzyme induction and cytotoxicity in human hepatocytes by chlorpyrifos and N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Drug Metabol Drug Interact* 2008, **23** : 237-260

DE SANJOSE S, BOSCH R, SCHOUTEN T, VERKUIJLEN S, NIETERS A, et coll. Epstein-Barr virus infection and risk of lymphoma: immunoblot analysis of antibody responses against EBV-related proteins in a large series of lymphoma subjects and matched controls. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1806-1812

DEGRAEVE N, CHOLLET MC, MOUTSCHEN J. Cytogenetic and genetic effects of sub-chronic treatments with organophosphorus insecticides. *Archives of toxicology* 1984, **56** : 66-67

DIEL F, HERR B, BORCK H, IRMAN-FLORJANC T. Pyrethroid insecticides influence the signal transduction in T helper lymphocytes from atopic and nonatopic subjects. *Inflamm Res* 2003, **52** : 154-163

DIMITROV BD, GADEVA PG, BENOVA DK, BINEVA MV. Comparative genotoxicity of the herbicides Roundup, Stomp and Reglone in plant and mammalian test systems. *Mutagenesis* 2006, **2** : 375-382

DUNIER M, VERGNET C, SIWICKI AK, VERLHAC V. Effect of lindane exposure on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) immunity. IV. Prevention of nonspecific and specific immunosuppression by dietary vitamin C (ascorbate-2-polyphosphate). *Ecotoxicol Environ Saf* 1995, **30** : 259-268

DUTTA R, MONDAL AM, ARORA V, NAG TC, DAS N. Immunomodulatory effect of DDT (bis[4-chlorophenyl]-1,1,1-trichloroethane) on complement system and macrophages. *Toxicology* 2008, **25** : 78-85

DZWONKOWSKA A, HUBNER H. Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Archives of toxicology* 1986, **58** : 152-156

EL-GENDY KS, ALY NM, EL-SEBAE AH. Effects of edifenphos and glyphosate on the immune response and protein biosynthesis of boliti fish (*Tilapia nilotica*). *J Environ Sci Health B* 1998, **33** : 135-149

ELORZA A, HYDE B, MIKKOLA HK, COLLINS S, SHIRIHAI OS. UCP2 modulates cell proliferation through the MAPK/ERK pathway during erythropoiesis and has no effect on heme biosynthesis. *J Biol Chem* 2008, **283** : 30461-30470

ENNACEUR S, RIDHA D, MARCOS R. Genotoxicity of the organochlorine pesticides 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and hexachlorobenzene (HCB) in cultured human lymphocytes. *Chemosphere* 2008, **71** : 1335-1339

FALCIONI ML, NASUTI C, BERGAMINI C, FATO R, LENZA G, et coll. The primary role of glutathione against nuclear DNA damage of striatum induced by permethrin in rats. *Neuroscience* 2010, **168** : 2-10

FILIPOV NM, PINCHUK LM, BOYD BL, CRITTENDEN PL. Immunotoxic effects of short-term atrazine exposure in young male C57BL/6 mice. *Toxicol Sci* 2005, **86** : 324-332

FILKOWSKI J, BESPLUG J, BURKE P, KOVALCHUK I, KOVALCHUK O. Genotoxicity of 2,4-D and dicamba revealed by transgenic *Arabidopsis thaliana* plants harboring recombination and point mutation markers. *Mutat Res* 2003, **542** : 23-32

FLESSEL P, QUINTANA PJ, HOOPER K. Genetic toxicity of malathion : a review. *Environ Mol Mutagen* 1993, **22** : 7-17

FOURNIER M, FRIBORG J, GIRARD D, MANSOUR S, KRZYSTYNIAK K. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice. *Toxicol Lett* 1992, **60** : 263-274

FOWLER PA, ABRAMOVICH DR, HAITES NE, CASH P, GROOME NP, et coll. Human fetal testis Leydig cell disruption by exposure to the pesticide dieldrin at low concentrations. *Hum Reprod* 2007, **22** : 2919-2927

FRIGO DE, VIGH KA, STRUCKHOFF AP, ELLIOTT S, BECKMAN BS, et coll. Xenobiotic-induced TNF-alpha expression and apoptosis through the p38 MAPK signaling pathway. *Toxicol Lett* 2005, **155** : 227-238

GABBIANELLI R, NASUTI C, FALCIONI G, CANTALAMESSA F. Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyrethroids: effect of supplementation with Vitamins E and C. *Toxicology* 2004, **203** : 17-26

GAGNAIRE B, GAY M, HUVET A, DANIEL JY, SAULNIER D, et coll. Combination of a pesticide exposure and a bacterial challenge: in vivo effects on immune response of Pacific oyster, *Crassostrea gigas* (Thunberg). *Aquat Toxicol* 2007, **84** : 92-102

GALANTAI R, EMODY-KISS B, SOMOSY Z, BOGNAR G, HORVATH G, et coll. Does malaoxon play a role in the geno- and cytotoxic effects of malathion on human choriocarcinoma cells? *Journal of environmental science and health Part B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2011, **46** : 773-779

GALLICCHIO VS, CASALE GP, WATTS T. Inhibition of human bone marrow-derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E, and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates. *Exp Hematol* 1987, **15** : 1099-1102

GARAJ-VRHOVAC V, GAJSKI G, RAVLIC S. Efficacy of HUMN criteria for scoring the micronucleus assay in human lymphocytes exposed to a low concentration of p,p'-DDT. *Braz J Med Biol Res* 2008, **4** : 473-476

GASNIER C, DUMONT C, BENACHOUR N, CLAIR E, CHAGNON MC, et coll. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 2009, **262** : 184-191

GAUTHIER JM, DUBEAU H, RASSART E. Induction of micronuclei in vitro by organochlorine compounds in beluga whale skin fibroblasts. *Mutat Res* 1999, **439** : 87-95

- GAUTHIER M, ROBERGE CJ, PELLETIER M, TESSIER PA, GIRARD D. Activation of human neutrophils by technical toxaphene. *Clin Immunol* 2001, **98** : 46-53
- GEBEL T, KEVEKORDES S, PAV K, EDENHARDER R, DUNKELBERG H. In vivo genotoxicity of selected herbicides in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Arch Toxicol* 1997, **71** : 193-197
- GENEROSO WM, CAIN KT, HUGHES LA. Tests for dominant-lethal effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in male and female mice. *Mutat Res* 1985, **156** : 103-108
- GENTER MB, BURMAN DM, VIJAYAKUMAR S, EBERT CL, ARONOW BJ. Genomic analysis of alachlor-induced oncogenesis in rat olfactory mucosa. *Physiol Genomics* 2002, **12** : 35-45
- GENTILE JM, GENTILE GJ, BULTMAN J, SECHRIEST R, WAGNER ED, et coll. An evaluation of the genotoxic properties of insecticides following plant and animal activation. *Mutat Res* 1982, **101** : 19-29
- GHAFFARI S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal* 2008, **10** : 1923-1940
- GIRI A, GIRI S, SHARMA GD. Malathion and fenvalerate induce micronuclei in mouse bone marrow cells. *Environ Mol Mutagen* 2011, **52** : 607-613
- GREENLEE AR, ELLIS TM, BERG RL. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 703-709
- GRIZARD G, OUCHCHANE L, RODDIER H, ARTONNE C, SION B, et coll. In vitro alachlor effects on reactive oxygen species generation, motility patterns and apoptosis markers in human spermatozoa. *Reprod Toxicol* 2007, **23** : 55-62
- GRULICH AE, VAJDIC CM, KALDOR JM, HUGHES AM, KRICKER A, et coll. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 587-594
- GUPTA SC, MISHRA M, SHARMA A, DEEPAK BALAJI TG, KUMAR R, et coll. Chlorpyrifos induces apoptosis and DNA damage in *Drosophila* through generation of reactive oxygen species. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010, **73** : 1415-1423
- HAN EH, KIM HG, HWANG YP, CHOI JH, IM JH, et coll. The role of cyclooxygenase-2-dependent signaling via cyclic AMP response element activation on aromatase up-regulation by o,p'-DDT in human breast cancer cells. *Toxicol Lett* 2010, **198** : 331-341
- HAN EH, KIM JY, KIM HK, HWANG YP, JEONG HG. o,p'-DDT induces cyclooxygenase-2 gene expression in murine macrophages: Role of AP-1 and CRE promoter elements and PI3-kinase/Akt/MAPK signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, **233** : 333-342
- HANSEN ME, MATSUMURA F. Effects of heptachlor epoxide on components of various signal transduction pathways important in tumor promotion in mouse hepatoma cells. Determination of the most sensitive tumor promoter related effect induced by heptachlor epoxide. *Toxicology* 2001, **160** : 139-153

HANSEN ME, PESSAH IN, MATSUMURA F. Heptachlor epoxide induces a non-capacitative type of Ca<sup>2+</sup> entry and immediate early gene expression in mouse hepatoma cells. *Toxicology* 2006, **220** : 218-231

HARADA T, YAMAGUCHI S, OHTSUKA R, TAKEDA M, FUJISAWA H, et coll. Mechanisms of promotion and progression of preneoplastic lesions in hepatocarcinogenesis by DDT in F344 rats. *Toxicol Pathol* 2003, **31** : 87-98

HARIGAE H. GATA transcription factors and hematological diseases. *Tohoku J Exp Med* 2006, **210** : 1-9

HASSOUN E, BAGCHI M, BAGCHI D, STOHS SJ. Comparative studies on lipid peroxidation and DNA-single strand breaks induced by lindane, DDT, chlordane and endrin in rats. *Comp Biochem Physiol C* 1993, **104** : 427-431

HATAKEYAMA M, ZOU E, MATSUMURA F. Comparison of the characteristic of estrogenic action patterns of beta-HCH and heregulin beta1 in MCF-7 human breast cancer cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2002, **16** : 209-219

HEDER AF, HIRSCH-ERNST KI, BAUER D, KAHL GF, DESEL H. Induction of cytochrome P450 2B1 by pyrethroids in primary rat hepatocyte cultures. *Biochem Pharmacol* 2001, **62** : 71-79

HENSCHLER R, APPEL KE, HEYWORTH CM, GLATT H. Proliferation and differentiation of murine haemopoietic progenitor cells in stroma-free culture in the presence of metabolites of chlorinated pesticides. *Toxicol In Vitro* 2001, **15** : 31-37

HEYDENS WF, HEALY CE, HOTZ KJ, KIER LD, MARTENS MA, et coll. Genotoxic potential of glyphosate formulations: mode-of-action investigations. *J Agric Food Chem* 2008, **56** : 1517-1523

HEYDENS WF, WILSON AG, KRAUS LJ, HOPKINS WE, HOTZ KJ. Ethane sulfonate metabolite of alachlor: assessment of oncogenic potential based on metabolic and mechanistic considerations. *Toxicol Sci* 2000, **55** : 36-43

HODA MQ, SINHA SP. Protective role of ascorbic acid and vitamin B-complex against pesticide-induced clastogeny in bone marrow cells of mice. *Int J Vitam Nutr Res* 1991, **61** : 155-158

HOLE PS, DARLEY RL, TONKS A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood* 2011, **117** : 5816-5826

HONG CC, SHIMOMURA-SHIMIZU M, MUROI M, TANAMOTO K. Effect of endocrine disrupting chemicals on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by mouse macrophages. *Biol Pharm Bull* 2004, **27** : 1136-1139

HOOGHE RJ, DEVOS S, HOOGHE-PETERS EL. Effects of selected herbicides on cytokine production in vitro. *Life Sci* 2000, **66** : 2519-2525

HOOPER NK, AMES BN, SALEH MA, CASIDA JE. Toxaphene, a complex mixture of polychloroterpenes and a major insecticide, is mutagenic. *Science* 1979, **205** : 591-593

HRELJAC I, FILIPIC M. Organophosphorus pesticides enhance the genotoxicity of benzo(a)pyrene by modulating its metabolism. *Mutat Res* 2009, **671** : 84-92

- HRELJAC I, ZAJC I, LAH T, FILIPIC M. Effects of model organophosphorous pesticides on DNA damage and proliferation of HepG2 cells. *Environ Mol Mutagen* 2008, **49** : 360-367
- HU F, LI L, WANG C, ZHANG Q, ZHANG X, et coll. Enantioselective induction of oxidative stress by permethrin in rat adrenal pheochromocytoma (PC12) cells. *Environ Toxicol Chem* 2010, **29** : 683-690
- HUEN K, HARLEY K, BRADMAN A, ESKENAZI B, HOLLAND N. Longitudinal changes in PON1 enzymatic activities in Mexican-American mothers and children with different genotypes and haplotypes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010, **244** : 181-189
- IGARASHI A, OHTSU S, MUROI M, TANAMOTO K. Effects of possible endocrine disrupting chemicals on bacterial component-induced activation of NF-kappaB. *Biol Pharm Bull* 2006, **29** : 2120-2122
- IMEL'BAEVA EA, TEPLOVA SN, KAMILOV FK. An evaluation of the effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid derivatives on humoral and cellular immunities. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2000, **2** : 60-63
- INSTITORIS L, UNDEGER U, SIROKI O, NEHEZ M, DESI I. Comparison of detection sensitivity of immuno- and genotoxicological effects of subacute cypermethrin and permethrin exposure in rats. *Toxicology* 1999, **137** : 47-55
- IUCHI Y, KIBE N, TSUNODA S, SUZUKI S, MIKAMI T, et coll. Implication of oxidative stress as a cause of autoimmune hemolytic anemia in NZB mice. *Free Radic Biol Med* 2010, **48** : 935-944
- JIN Y, CHEN R, LIU W, FU Z. Effect of endocrine disrupting chemicals on the transcription of genes related to the innate immune system in the early developmental stage of zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Shellfish Immunol* 2010a, **28** : 854-861
- JIN M, LI L, XU C, WEN Y, ZHAO M.J Estrogenic activities of two synthetic pyrethroids and their metabolites. *Environ Sci* 2010b, **22** : 290-296
- JOHNSON KW, HOLSAPPLE MP, MUNSON AE. An immunotoxicological evaluation of gamma-chlordane. *Fundam Appl Toxicol* 1986, **6** : 317-326
- JOHNSON KW, KAMINSKI NE, MUNSON AE. Direct suppression of cultured spleen cell responses by chlordane and the basis for differential effects on in vivo and in vitro immunocompetence. *J Toxicol Environ Health* 1987, **22** : 497-515
- JOHNSON VJ, ROSENBERG AM, LEE K, BLAKLEY BR. Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology* 2002, **170** : 119-129
- JUNGE B, CARRION Y, BOSCO C, GALLEANO M, PUNTARULO S, et coll. Effects of iron overload and lindane intoxication in relation to oxidative stress, Kupffer cell function, and liver injury in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001, **170** : 23-28
- KANGJJ, CHEN IL, YEN-YANGHF. Mediation of gamma-hexachlorocyclohexane-induced DNA fragmentation in HL-60 cells through intracellular Ca<sup>2+</sup> release pathway. *Food Chem Toxicol* 1998, **36** : 513-520

KANNAN K, KAJIWARA N, LE BOEUF BJ, TANABE S. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in California sea lions. *Environ Pollut* 2004, **131** : 425-434

KANTHASAMY AG, KITAZAWA M, KANTHASAMY A, ANANTHARAM V. Role of proteolytic activation of protein kinase Cdelta in oxidative stress-induced apoptosis. *Antioxid Redox Signal* 2003, **5** : 609-620

KANTHASAMY AG, KITAZAWA M, YANG Y, ANANTHARAM V, KANTHASAMY A. Environmental neurotoxin dieldrin induces apoptosis via caspase-3-dependent proteolytic activation of protein kinase C delta (PKCdelta): Implications for neurodegeneration in Parkinson's disease. *Mol Brain* 2008, **1** : 12

KARROW NA, MCCAY JA, BROWN RD, MUSGROVE DL, GUO TL, et coll. Oral exposure to atrazine modulates cell-mediated immune function and decreases host resistance to the B16F10 tumor model in female B6C3F1 mice. *Toxicology* 2005, **209** : 15-28

KHANNA A, SHUKLA P, TABASSUM S. Role of *Ocimum sanctum* as a Genoprotective Agent on Chlorpyrifos-Induced Genotoxicity. *Toxicol Int* 2011, **18** : 9-13

KIM KR, SON EW, RHEE DK, PYO S. The immunomodulatory effects of the herbicide simazine on murine macrophage functions in vitro. *Toxicol In Vitro* 2002, **16** : 517-523

KIM JY, CHOI CY, LEE KJ, SHIN DW, JUNG KS, et coll. Induction of inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokines expression by o,p'-DDT in macrophages. *Toxicol Lett* 2004, **147** : 261-269

KIM IS, PARK ES, LIM JY, KI CS, CHI HS. A novel mutation in the GATA1 gene associated with acute megakaryoblastic leukemia in a Korean Down syndrome patient. *J Korean Med Sci* 2008, **23** : 1105-1108

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience* 2003, **119** : 945-964

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med* 2001, **31** : 1473-1485

KLIGERMAN AD, DOERR CL, TENNANT AH, PENG B. Cytogenetic studies of three triazine herbicides. II. In vivo micronucleus studies in mouse bone marrow. *Mutat Res* 2000, **471** : 107-112

KOUTROS S, ANDREOTTI G, BERNDT SI, HUGHES BK, LUBIN JH, et coll. Xenobiotic-metabolizing gene variants, pesticide use, and the risk of prostate cancer. *Pharmacogenet Genomics* 2011, **21** : 615-623

LA SALA G, FARINI D, DE FELICI M. Proapoptotic effects of lindane on mouse primordial germ cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2009, **108** : 445-451

LAN Q, ZHENG T, ROTHMAN N, ZHANG Y, WANG SS, et coll. Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, **107** : 4101-4108

- LASSERRE JP, FACK F, REVETS D, PLANCHON S, RENAUT J, et coll. Effects of the endocrine disruptors atrazine and PCB 153 on the protein expression of MCF-7 human cells. *J Proteome Res* 2009, **8** : 5485-5496
- LAVASTRE V, ROBERGE CJ, PELLETIER M, GAUTHIER M, GIRARD D. Toxaphene, but not beryllium, induces human neutrophil chemotaxis and apoptosis via reactive oxygen species (ROS): involvement of caspases and ROS in the degradation of cytoskeletal proteins. *Clin Immunol* 2002, **104** : 40-48
- LEDIRAC N, ANTHERIEU S, D'UBY AD, CARON JC, RAHMANI R. Effects of organochlorine insecticides on MAP kinase pathways in human HaCaT keratinocytes : key role of reactive oxygen species. *Toxicol Sci* 2005, **86** : 444-452
- LEMAIRE G, BALAGUER P, MAUVAIS P, MICHEL S, RAHMANI R. Activation of alpha and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences* 2006, **79**(12) : 1160-1169
- LEMAIRE G, MNIF W, PASCUSI JM, PILLON A, RABENOELINA F, et coll. Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicol Sci* 2006, **91** : 501-509
- LEMAIRE G, BALAGUER P, MICHEL S, RAHMANI R. Activation of retinoic acid receptor-dependent transcription by organochlorine pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, **202** : 38-49
- LI AP, LONG TJ. An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam Appl Toxicol* 1988, **10** : 537-546
- LI Q, KOBAYASHI M, KAWADA T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human T cells. *Toxicology* 2009, **255** : 53-57
- LI Q, KOBAYASHI M, KAWADA T. Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells. *Toxicology* 2007, **239** : 89-95
- LI X, ZHANG X, ZHANG J, ZHANG X, STARKEY SR, et coll. Identification and characterization of eleven glutathione S-transferase genes from the aquatic midge *Chironomus tentans* (Diptera: Chironomidae). *Insect Biochem Mol Biol* 2009, **39** : 745-754
- LIM S, AHN SY, SONG IC, CHUNG MH, JANG HC, et coll. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLoS One* 2009, **4** : e5186
- LINNAINMAA K. Induction of sister chromatid exchanges by the peroxisome proliferators 2,4-D, MCPA, and clofibrate in vivo and in vitro. *Carcinogenesis* 1984, **5** : 703-707
- LU XT, MA Y, WANG C, ZHANG XF, JIN DA Q, HUANG CJ. Cytotoxicity and DNA damage of five organophosphorus pesticides mediated by oxidative stress in PC12 cells and protection by vitamin E. *J Environ Sci Health B* 2012, **47** : 445-454
- MAGNARELLI G, SOUZA MS, DE D'ANGELO AM. Heptachlor and o-p' DDT effects on protein kinase activities associated with human placenta particulate fractions. *J Biochem Mol Toxicol* 2009, **23** : 185-192

- MAGNELLI L, FIBBI G, CALDINI R, PUCCI M, DEL RM. Inhibition of spontaneous growth and induced differentiation of murine erythroleukaemia cells by paraquat and atrazine. *Food Chem Toxicol* 1989, **27** : 125-128
- MALATESTA M, PERDONI F, SANTIN G, BATTISTELLI S, MULLER S, et coll. Hepatoma tissue culture (HTC) cells as a model for investigating the effects of low concentrations of herbicide on cell structure and function. *Toxicol In Vitro* 2008, **22** : 1853-1860
- MANAS F, PERALTA L, RAVIOLO J, OVANDO HG, WEYERS A, et coll. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009, **28** : 37-41
- MANDAL TK, DAS NS. Correlation of testicular toxicity and oxidative stress induced by chlorpyrifos in rats. *Hum Exp Toxicol* 2011, **30** : 1529-1539
- MANSKE MK, BELTZ LA, DHANWADA KR. Low-level atrazine exposure decreases cell proliferation in human fibroblasts. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004, **46** : 438-444
- MANSOUR SA, MOSSA AH. Adverse effects of lactational exposure to chlorpyrifos in suckling rats. *Hum Exp Toxicol* 2010, **29** : 77-92
- MANSOUR SA, MOSSA AT. Adverse effects of exposure to low doses of chlorpyrifos in lactating rats. *Toxicol Ind Health* 2011, **27** : 213-224
- MARC J, MULNER-LORILLON O, BOULBEN S, HUREAU D, DURAND G, et coll. Pesticide Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chem Res Toxicol* 2002, **15** : 326-331
- MARTYNIUK CJ, KROLL KJ, DOPERALSKI NJ, BARBER DS, DENSLOW ND. Genomic and proteomic responses to environmentally relevant exposures to dieldrin: indicators of neurodegeneration? *Toxicol Sci* 2010, **117** : 190-199
- MASOUD L, VIJAYASARATHY C, FERNANDEZ-CABEZUDO M, PETROIANU G, SALEH AM. Effect of malathion on apoptosis of murine L929 fibroblasts : a possible mechanism for toxicity in low dose exposure. *Toxicology* 2003, **185** : 89-102
- MATTIOLI F, ROBBIANO L, ADAMO D, FEDERA R, MARTELLI A, et coll. Genotoxic effects of alpha-hexachlorocyclohexane in primary cultures of rodent and human hepatocytes. *Mutagenesis* 1996, **11** : 79-83
- MATTIUZZO M, FIORE M, RICORDY R, DEGRASSI F. Aneuploidy-inducing capacity of two widely used pesticides. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 2511-2518
- MCGREGOR DB, BROWN A, CATTANACH P, EDWARDS I, MCBRIDE D, et coll. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay : III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1988, **12** : 85-154
- MEDINA-DIAZ IM, ARTEAGA-ILLAN G, DE LEON MB, CISNEROS B, SIERRA-SANTOYO A, et coll. Pregnane X receptor-dependent induction of the CYP3A4 gene by o,p'-1,1,1,-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethane. *Drug Metab Dispos* 2007, **35** : 95-102
- MEDIRATTA PK, TANWAR K, REETA KH, MATHUR R, BENERJEE BD, et coll. Attenuation of the effect of lindane on immune responses and oxidative stress by Ocimum sanctum seed oil (OSSO) in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008, **52** : 171-177

- MEERA P, RAO PR, SHANKER R, TRIPATHI O. Immunomodulatory effects of gamma-HCH (Lindane) in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992, **14** : 261-282
- MEISNER LF, BELLUCK DA, ROLOFF BD. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine in vivo and in vitro. *Environ Mol Mutagen* 1992, **19** : 77-82
- MEISTRICH ML, WILSON G, SHUTTLESWORTH GA, PORTER KL. Dibromochloropropane inhibits spermatogonial development in rats. *Reprod Toxicol* 2003, **17** : 263-271
- MENCOBONI M, LERZA R, BOGLIOLO G, FLEGO G, PANNACCIULLI I. Effect of atrazine on hemopoietic system. *In Vivo* 1992, **6** : 41-44
- MIYAGI T, LAM KM, CHUANG LF, CHUANG RY. Suppression of chemokine-induced chemotaxis of monkey neutrophils and monocytes by chlorinated hydrocarbon insecticides. *In Vivo* 1998, **12** : 441-446
- MLADINIC M, BEREND S, VRDOLJAK AL, KOPJAR N, RADIC B, et coll. Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen* 2009, **50** : 800-807
- MOGRABI B, CORCELLE E, DEFAMIE N, SAMSON M, NEBOUT M, et coll. Aberrant Connexin 43 endocytosis by the carcinogen lindane involves activation of the ERK/mitogen-activated protein kinase pathway. *Carcinogenesis* 2003, **24** : 1415-1423
- MONROY CM, CORTES AC, SICARD DM, DE RESTREPO HG. [Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate]. *Biomedica* 2005, **25** : 335-345
- MOORE PD, YEDJOU CG, TCHOUNWOU PB. Malathion-induced oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells. *Environ Toxicol* 2010, **25** : 221-226
- MOORE PD, PATLOLLA AK, TCHOUNWOU PB. Cytogenetic evaluation of malathion-induced toxicity in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res* 2011, **725** : 78-82
- MOSTAFALOU S, EGHBAL MA, NILI-AHMADABADI A, BAEERI M, ABDOLLAHI M. Biochemical evidence on the potential role of organophosphates in hepatic glucose metabolism toward insulin resistance through inflammatory signaling and free radical pathways. *Toxicol Ind Health* 2012, **28** : 840-851
- MUSCARELLA DE, KEOWN JF, BLOOM SE. Evaluation of the genotoxic and embryotoxic potential of chlorpyrifos and its metabolites in vivo and in vitro. *Environ Mutagen* 1984, **6** : 13-23
- NAKADAI A, LI Q, KAWADA T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937. *Toxicology* 2006, **224** : 202-209
- NAKASHIMA K, YOSHIMURA T, MORI H, KAWAGUCHI M, ADACHI S, et coll. [Effects of pesticides on cytokines production by human peripheral blood mononuclear cells--fenitrothion and glyphosate]. *Chudoku Kenkyu* 2002, **15** : 159-165
- NARITA S, GOLDBLUM RM, WATSON CS, BROOKS EG, ESTES DM, et coll. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 48-52

NASUTI C, CANTALAMESSA F, FALCIONI G, GABBIANELLI R. Different effects of Type I and Type II pyrethroids on erythrocyte plasma membrane properties and enzymatic activity in rats. *Toxicology* 2003, **191** : 233-244

NASUTI C, GABBIANELLI R, FALCIONI ML, DI SA, SOZIO P, et coll. Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology* 2007, **229** : 194-205

NDEBELE K, TCHOUNWOU PB, MCMURRAY RW. Coumestrol, bisphenol-A, DDT, and TCDD modulation of interleukin-2 expression in activated CD+4 Jurkat T cells. *Int J Environ Res Public Health* 2004, **1** : 3-11

NETA G, GOLDMAN LR, BARR D, APELBERG BJ, WITTER FR, HALDEN RU Fetal Exposure to Chlordane and Permethrin Mixtures in Relation to Inflammatory Cytokines and Birth Outcomes. *Environ Sci Technol* 2011, **45**(4) : 1680-1687

NUNEZ GM, ESTRADA I, CALDERON-ARANDA ES. DDT inhibits the functional activation of murine macrophages and decreases resistance to infection by *Mycobacterium microti*. *Toxicology* 2002, **174** : 201-210

NWANI CD, LAKRA WS, NAGPURE NS, KUMAR R, KUSHWAHA B, et coll. Toxicity of the herbicide atrazine: effects on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in the freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch). *Int J Environ Res Public Health* 2010, **7** : 3298-3312

OHNISHI T, YOSHIDA T, IGARASHI A, MUROI M, TANAMOTO K. Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008, **52** : 293-295

OJHA A, YADUVANSHI SK, PANT SC, LOMASH V, SRIVASTAVA N. Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by three commonly used organophosphate pesticides individually and in mixture, in rat tissues. *Environ Toxicol* 2011, Epub ahead of print

OKOUMASSOUN LE, AVERILL-BATES D, MARION M, DENIZEAU F. Possible mechanisms underlying the mitogenic action of heptachlor in rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003, **193** : 356-369

OLGUN S, GOGAL RM, JR., ADESHINA F, CHOUDHURY H, MISRA HP. Pesticide mixtures potentiate the toxicity in murine thymocytes. *Toxicology* 2004, **196** : 181-195

OLGUN S, MISRA HP. Pesticides induced oxidative stress in thymocytes. *Mol Cell Biochem* 2006, **290** : 137-144. Erratum in : *Mol Cell Biochem* 2007, **296** : 296

OSABA L, AGUIRRE A, ALONSO A, GRAF U. Genotoxicity testing of six insecticides in two crosses of the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res* 1999, **439** : 49-61

PARENT-MASSIN D, THOUVENOT D. In vitro study of pesticide hematotoxicity in human and rat progenitors. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993, **30** : 203-207

PARK JA, KIM S, LEE SY, KIM CS, KIM DK, et coll. Beneficial effects of carnosic acid on dieldrin-induced dopaminergic neuronal cell death. *Neuroreport* 2008, **19** : 1301-1304

PELLETIER M, ROBERGE CJ, GAUTHIER M, VANDAL K, TESSIER PA, et coll. Activation of human neutrophils in vitro and dieldrin-induced neutrophilic inflammation in vivo. *J Leukoc Biol* 2001, **70** : 367-373

PEREZ-CARREON JI, DARGENT C, MERHI M, FATTEL-FAZENDA S, ARCE-POPOCA E, et coll. Tumor promoting and co-carcinogenic effects in medium-term rat hepatocarcinogenesis are not modified by co-administration of 12 pesticides in mixture at acceptable daily intake. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 540-546

PEREZ-MALDONADO IN, PEREZ-VAZQUEZ FJ, GASPAR-RAMIREZ O, GONZALEZ-AMARO R, DIAZ-BARRIGA F. Variability in DDT-induced apoptosis in Mexican indigenous populations. *Toxicol Mech Methods* 2011, **21** : 675-680

PINCHUK LM, LEE SR, FILIPOV NM. In vitro atrazine exposure affects the phenotypic and functional maturation of dendritic cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, **223** : 206-217

PINO A, MAURA A, GRILLO P. DNA damage in stomach, kidney, liver and lung of rats treated with atrazine. *Mutat Res* 1988, **209** : 145-147

PINTER A, TOROK G, SURJAN A, CSIK M, BORZSONYI M, et coll. Genotoxicity of selected herbicides. *Ann Ist Super Sanita* 1989, **25** : 577-582

POLETTA GL, LARRIERA A, KLEINSORGE E, MUDRY MD. Genotoxicity of the herbicide formulation Roundup (glyphosate) in broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*) evidenced by the Comet assay and the Micronucleus test. *Mutat Res* 2009, **672** : 95-102

POOL-ZOBEL BL, LOTZMANN N, KNOLL M, KUCHENMEISTER F, LAMBERTZ R, et coll. Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ Mol Mutagen* 1994, **24** : 23-45

PRADO G, BHALLI JA, MARCOS R. Genotoxicity of heptachlor and heptachlor epoxide in human TK6 lymphoblastoid cells. *Mutat Res* 2009, **673** : 87-91

PRASAD S, SRIVASTAVA S, SINGH M, SHUKLA Y. Clastogenic effects of glyphosate in bone marrow cells of swiss albino mice. *J Toxicol* 2009, **2009** : 308985

PRATER MR, GOGAL RM, JR., BLAYLOCK BL, LONGSTRETH J, HOLLADAY SD. Single-dose topical exposure to the pyrethroid insecticide, permethrin in C57BL/6N mice: effects on thymus and spleen. *Food Chem Toxicol* 2002, **4** : 1863-1873

PRATER MR, BLAYLOCK BL, HOLLADAY SD. Molecular mechanisms of cis-urocanic acid and permethrin-induced alterations in cutaneous immunity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003, **19** : 287-294

PRATER MR, BLAYLOCK BL, HOLLADAY SD. Combined dermal exposure to permethrin and cis-urocanic acid suppresses the contact hypersensitivity response in C57BL/6N mice in an additive manner. *J Photochem Photobiol B* 2005, **78** : 29-34

PRETA G, DE KR, CHAKRABORTI S, GLAS R. MAP kinase-signaling controls nuclear translocation of tripeptidyl-peptidase II in response to DNA damage and oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, **399** : 324-330

PRUETT SB, FAN R, OPPENHEIMER S. Greater than additive suppression of TLR3-induced IL-6 responses by administration of dieldrin and atrazine. *J Immunotoxicol* 2006, **3** : 253-262

PUNAREEWATTANA K, SMITH BJ, BLAYLOCK BL, LONGSTRETH J, SNODGRASS HL, et coll. Topical permethrin exposure inhibits antibody production and macrophage function in C57BL/6N mice. *Food Chem Toxicol* 2001, **39** : 133-139

PURDUE MP, LAN Q, KRICKER A, GRULICH AE, VAJDIC CM, et coll. Polymorphisms in immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma: findings from the New South Wales non-Hodgkin Lymphoma Study. *Carcinogenesis* 2007, **28** : 704-712

RADOSAVLJEVIC T, MLADENOVIC D, JAKOVLJEVIC V, VUCVIC D, RASC-MARKOVIC A, et coll. Oxidative stress in liver and red blood cells in acute lindane toxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2009, **28** : 747-757

RAHMAN MF, MAHBOOB M, DANADEVI K, SALEHA BANU B, GROVER P. Assessment of genotoxic effects of chloropyrifos and acephate by the comet assay in mice leucocytes. *Mutat Res* 2002, **516** : 139-147

RANK J, JENSEN AG, SKOV B, PEDERSEN LH, JENSEN K. Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and Allium anaphase-telophase test. *Mutat Res* 1993, **300** : 29-36

REINHARDT D, REINHARDT K, NEUHOFF C, SANDER A, KLUSMANN JH, et coll. GATA1-mutation associated leukemia in children with trisomy 21 mosaic. *Klin Padiatr* 2012, **224**(3) : 153-155

RELFORD RL, AINSWORTH AJ, HARKNESS JE. Effects of a commercial malathion dip preparation on the cellular and humoral immune response of BALB/c mice. *Lab Anim Sci* 1989, **39** : 56-59

REUBER MD. Carcinogenicity of toxaphene: a review. *J Toxicol Environ Health* 1979, **5** : 729-748

REUS GZ, VALVASSORI SS, NUERNBERG H, COMIM CM, STRINGARI RB, et coll. DNA damage after acute and chronic treatment with malathion in rats. *J Agric Food Chem* 2008, **56** : 7560-7566

RIBAS G, FRENZILLI G, BARALE R, MARCOS R. Herbicide-induced DNA damage in human lymphocytes evaluated by the single-cell gel electrophoresis (SCGE) assay. *Mutat Res* 1995, **344** : 41-54

RIBAS G, SURRELLES J, CARBONELL E, XAMENA N, CREUS A, et coll. Genotoxicity of the herbicides alachlor and maleic hydrazide in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis* 1996, **11** : 221-227

RIBAS G, CARBONELL E, CREUS A, XAMENA N, MARCOS R. Genotoxicity of humic acid in cultured human lymphocytes and its interaction with the herbicides alachlor and maleic hydrazide. *Environ Mol Mutagen* 1997, **29** : 272-276

RIVEDAL E, OPSAHL H. Role of PKC and MAP kinase in EGF- and TPA-induced connexin43 phosphorylation and inhibition of gap junction intercellular communication in rat liver epithelial cells. *Carcinogenesis* 2001, **22** : 1543-1550

RODGERS K, XIONG S. Contribution of mast cell mediators to alterations in macrophage function after malathion administration. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **33** : 100-108

ROONEY AA, MATULKA RA, LUEBKE RW. Developmental atrazine exposure suppresses immune function in male, but not female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2003, **76** : 366-375

ROTHMAN N, SKIBOLA CF, WANG SS, MORGAN G, LAN Q, et coll. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006, **7** : 27-38

ROUGHT SE, YAU PM, SCHNIER JB, CHUANG LF, CHUANG RY. The effect of heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide, on p53 tumor suppressor in human lymphocytes. *Toxicol Lett* 1998, **94** : 29-36

ROUGHT SE, YAU PM, GUO XW, CHUANG LF, DOI RH, et coll. Modulation of CPP32 activity and induction of apoptosis in Human CEM X 174 lymphocytes by heptachlor, a chlorinated hydrocarbon insecticide. *J Biochem Mol Toxicol* 2000, **14** : 42-50

ROWE AM, BRUNDAGE KM, BARNETT JB. In vitro atrazine-exposure inhibits human natural killer cell lytic granule release. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, **221** : 179-188

RUDANT J, MENEGAUX F, LEVERGER G, BARUCHEL A, NELKEN B, et coll. Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer* 2007, **121** : 119-126

RYU JC, KIM YJ, CHAI YG. Mutation spectrum of 1,2-dibromo-3-chloropropane, an endocrine disruptor, in the lacI transgenic Big Blue Rat2 fibroblast cell line. *Mutagenesis* 2002, **17** : 301-307

SALVADORI DM, RIBEIRO LR, PEREIRA CA, BECAK W. Cytogenetic effects of malathion insecticide on somatic and germ cells of mice. *Mutat Res* 1988, **204** : 283-287

SAMINATHAN H, ASAITHAMBI A, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG, KANTHASAMY A. Environmental neurotoxic pesticide dieldrin activates a non receptor tyrosine kinase to promote pckdelta-mediated dopaminergic apoptosis in a dopaminergic neuronal cell model. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 567-577

SANCHEZ BC, RALSTON-HOOPER KJ, KOWALSKI KA, DOROTA IH, ADAMEC J, et coll. Liver proteome response of largemouth bass (*Micropterus salmoides*) exposed to several environmental contaminants: potential insights into biomarker development. *Aquat Toxicol* 2009, **95** : 52-59

SARADHA B, VAITHINATHAN S, MATHUR PP. Lindane induces testicular apoptosis in adult Wistar rats through the involvement of Fas-FasL and mitochondria-dependent pathways. *Toxicology* 2009, **255** : 131-139

SAULSBURY MD, HEYLIGER SO, WANG K, JOHNSON DJ. Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells. *Toxicology* 2009, **259** : 1-9

SAULSBURY MD, HEYLIGER SO, WANG K, ROUND D. Characterization of chlorpyrifos-induced apoptosis in placental cells. *Toxicology* 2008, **244** : 98-110

SAXENA R, GARG P, JAIN DK. In Vitro Anti-oxidant Effect of Vitamin E on Oxidative Stress Induced due to Pesticides in Rat Erythrocytes. *Toxicol Int* 2011, **18** : 73-76

SCHAALAN MF, ABDELRAOUF SM, MOHAMED WA, HASSANEIN FS. Correlation between maternal milk and infant serum levels of chlorinated pesticides (CP) and the impact of elevated CP on bleeding tendency and immune status in some infants in Egypt. *J Immunotoxicol* 2012, **9**(1) :15-24

SCHOP RN, HARDY MH, GOLDBERG MT. Comparison of the activity of topically applied pesticides and the herbicide 2,4-D in two short-term in vivo assays of genotoxicity in the mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **15** : 666-675

SCHRADER TJ, BOYES BG, MATULA TI, HEROUX-METCALF C, LANGLOIS I, et coll. In vitro investigation of toxaphene genotoxicity in *S. typhimurium* and Chinese hamster V79 lung fibroblasts. *Mutat Res* 1998, **413** : 159-168

SETH V, AHMAD RS, SUKE SG, PASHA ST, BHATTACHARYA A, et coll. Lindane-induced immunological alterations in human poisoning cases. *Clin Biochem* 2005, **38** : 678-680

SHADNIA S, AZIZI E, HOSSEINI R, KHOEI S, FOULADDEL S, et coll. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulators. *Hum Exp Toxicol* 2005, **24** : 439-445

SHARMA H, ZHANG P, BARBER DS, LIU B. Organochlorine pesticides dieldrin and lindane induce cooperative toxicity in dopaminergic neurons: role of oxidative stress. *Neurotoxicology* 2010, **31** : 215-222

SHI Y, SONG Y, WANG Y, LIANG X, HU Y, et coll. p,p'-DDE induces apoptosis of rat Sertoli cells via a FasL-dependent pathway. *J Biomed Biotechnol* 2009, **2009** : 181282

SHI YQ, WANG YP, SONG Y, LI HW, LIU CJ, et coll. p,p'-DDE induces testicular apoptosis in prepubertal rats via the Fas/FasL pathway. *Toxicol Lett* 2010, **193** : 79-85

SHIMOMURA-SHIMIZU M, SUGIYAMA K, MUROI M, TANAMOTO K. Alachlor and carbaryl suppress lipopolysaccharide-induced iNOS expression by differentially inhibiting NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **332** : 793-799

SIDOROVA TS, MATESIC DF. Protective effect of the natural product, chaetoglobosin K, on lindane- and dieldrin-induced changes in astroglia: identification of activated signaling pathways. *Pharm Res* 2008, **25** : 1297-1308

SINGH S, KUMAR V, THAKUR S, BANERJEE BD, RAUTELA RS, et coll. Paraoxonase-1 genetic polymorphisms and susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, **252** : 130-137

SLOTKIN TA, SEIDLER FJ. Oxidative and excitatory mechanisms of developmental neurotoxicity: transcriptional profiles for chlorpyrifos, diazinon, dieldrin, and divalent nickel in PC12 cells. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 587-596

SLOTKIN TA, SEIDLER FJ. Oxidative stress from diverse developmental neurotoxicants: antioxidants protect against lipid peroxidation without preventing cell loss. *Neurotoxicol Teratol* 2010a, **32** : 124-131

SLOTKIN TA, LOBNER D, SEIDLER FJ. Transcriptional profiles for glutamate transporters reveal differences between organophosphates but similarities with unrelated neurotoxicants. *Brain Res Bull* 2010b, **83** : 76-83

SMIALOWICZ RJ. The rat as a model in developmental immunotoxicology. *Hum Exp Toxicol* 2002, **21** : 513-519

SODERLUND EJ, BRUNBORG G, HOLME JA, HONGSLO JK, NELSON SD, et coll. Co-culture systems for assessing the stability and genotoxicity of reactive 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) metabolites. *Mutagenesis* 1991, **6** : 25-30

SONG Y, SHI Y, YU H, HU Y, WANG Y, et coll. p,p'-Dichlorodiphenoxydichloroethylene induced apoptosis of Sertoli cells through oxidative stress-mediated p38 MAPK and mitochondrial pathway. *Toxicol Lett* 2011, **202** : 55-60

SOTO AM, SONNENSCHNEIN C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010, **6** : 363-370

SUN F, ANANTHARAM V, LATCHOUMYKANDANE C, KANTHASAMY A, KANTHASAMY AG. Dieldrin induces ubiquitin-proteasome dysfunction in alpha-synuclein overexpressing dopaminergic neuronal cells and enhances susceptibility to apoptotic cell death. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, **315** : 69-79

SUN H, XU XL, XU LC, SONG L, HONG X, et coll. Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere* 2007, **66** : 474-479

SWERDLOW SH, CAMPO E, SETO M, MULLER-HERMELINK HK. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Swerdlow SH éd, IARC, Lyon. 2008, pp 229-232

TAETS C, AREF S, RAYBURN AL. The clastogenic potential of triazine herbicide combinations found in potable water supplies. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 197-201

TAKAGI S. Chronic toxicity of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA) in mice. *Tohoku J Exp Med* 1990, **160** : 97-107

TARRAF C, EL-SABBAN M, BASSAM R, BEYROUTHY M, CHAMOUN J, et coll. Functional consequence of exposure to dieldrin on mammary development and function. *Food Addit Contam* 2003, **20** : 819-828

TELANG S, TONG C, WILLIAMS GM. Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis* 1982, **3** : 1175-1178

TERAMOTO S, SHIRASU Y. Genetic toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat Res* 1989, **221** : 1-9

TESSIER DM, MATSUMURA F. Increased ErbB-2 tyrosine kinase activity, MAPK phosphorylation, and cell proliferation in the prostate cancer cell line LNCaP following treatment by select pesticides. *Toxicol Sci* 2001, **60** : 38-43

THEUS SA, TABOR DR, SODERBERG LS, BARNETT JB. Macrophage tumoricidal mechanisms are selectively altered by prenatal chlordane exposure. *Agents Actions* 1992, **37** : 140-146

THIEBLEMONT C, SALLES G. Contribution of bio-informatics analysis in non-Hodgkin's lymphoma *Hématologie* 2005, **11** : 59-69

THORPE E, WALKER A. The toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, Phenobarbitone, beta-BHC, and gamma-BHC. *Food Cosmet Toxicol* 1973, **11** : 433-442

THRASHER JD, HEUSER G, BROUGHTON A. Immunological abnormalities in humans chronically exposed to chlorpyrifos. *Arch Environ Health* 2002, **57** : 181-187

- TISCH M, FAULDE MK, MAIER H. Genotoxic effects of pentachlorophenol, lindane, transfluthrin, cyfluthrin, and natural pyrethrum on human mucosal cells of the inferior and middle nasal conchae. *Am J Rhinol* 2005, **19** : 141-151
- TITENKO-HOLLAND N, WINDHAM G, KOLACHANA P, REINISCH F, PARVATHAM S, et coll. Genotoxicity of malathion in human lymphocytes assessed using the micronucleus assay in vitro and in vivo : a study of malathion-exposed workers. *Mutat Res* 1997, **388** : 85-95
- TORRES C, RIBAS G, XAMENA N, CREUS A, MARCOS R. Genotoxicity of four herbicides in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res* 1992, **280** : 291-295
- TROSKO JE, RUCH RJ. Gap junctions as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2002, **3** : 465-482
- TRYPHONAS H, BRYCE F, HUANG J, LACROIX F, HODGEN M, et coll. Effects of toxaphene on the immune system of cynomolgus (*Macaca fascicularis*) monkeys. A pilot study. *Food Chem Toxicol* 2000, **38** : 25-33
- TRYPHONAS H, BONDY G, HODGEN M, COADY L, PARENTEAU M, et coll. Effects of cis-nonachlor, trans-nonachlor and chlordane on the immune system of Sprague-Dawley rats following a 28-day oral (gavage) treatment. *Food Chem Toxicol* 2003, **41** : 107-118
- TURKEZ H, TOGAR B. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract counteracts genotoxicity and oxidative stress of permethrin in human lymphocytes. *J Toxicol Sci* 2011, **36** : 531-537
- TYRKIEL E, WIADROWSKA B, LUDWICKI JK. Comparative study of the effect of synthetic pyrethroids on the induction of genetic changes in mice somatic and sex cells depending on the exposure route. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2001, **52** : 97-109
- UKPEBOR J, LLABJANI V, MARTIN FL, HALSALL CJ. Sublethal genotoxicity and cell alterations by organophosphorus pesticides in MCF-7 cells: implications for environmentally relevant concentrations. *Environ Toxicol Chem* 2011, **30** : 632-639
- UNDEGER U, BASARAN N. Effects of pesticides on human peripheral lymphocytes in vitro: induction of DNA damage. *Arch Toxicol* 2005, **79** : 169-176
- VAN DEN HEUVEL RL, LEPPENS H, SCHOETERS GE. Use of in vitro assays to assess hematotoxic effects of environmental compounds. *Cell Biol Toxicol* 2001, **17** : 107-116
- VINDAS R, ORTIZ F, RAMIREZ V, CUENCA P. Genotoxicity of three pesticides used in Costa Rican banana plantations. *Rev Biol Trop* 2004, **52** : 601-609
- VINUELA A, SNOEK LB, RIKSEN JA, KAMMENGA JE. Genome-wide gene expression analysis in response to organophosphorus pesticide chlorpyrifos and diazinon in *C. elegans*. *PLoS One* 2010, **5** : e12145
- WALTER Z, CZAJKOWSKA A, LIPECKA K. Effect of malathion on the genetic material of human lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin (PHA). *Hum Genet* 1980, **53** : 375-381
- WANG SS, SLAGER SL, BRENNAN P, HOLLY EA, DE SS, et coll. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007, **109** : 3479-3488

WETMORE BA, MITCHELL AD, MEYER SA, GENTER MB. Evidence for site-specific bioactivation of alachlor in the olfactory mucosa of the Long-Evans rat. *Toxicol Sci* 1999, **49** : 202-212

WHALEN MM, LOGANATHAN BG, YAMASHITA N, SAITO T. Immunomodulation of human natural killer cell cytotoxic function by triazine and carbamate pesticides. *Chem Biol Interact* 2003, **145** : 311-319

WHYSNER J, MONTANDON F, MCCLAIN RM, DOWNING J, VERNA LK, STEWARD RE 3RD, WILLIAMS GM. Absence of DNA adduct formation by phenobarbital, polychlorinated biphenyls, and chlordane in mouse liver using the 32P-postlabeling assay. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, **148** : 14-23

WIGER R, HOLME JA, HONGSLO JK, BRUNBORG G, HAUG K, et coll. Single-strand breaks, cell cycle arrest and apoptosis in HL-60 and LLCPK1 cells exposed to 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Cell Biol Toxicol* 1998, **14** : 267-282

WILLIAMS GM, KROES R, MUNRO IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, **31** : 117-165

WU XJ, LU WQ, MERSCH-SUNDERMANN V. Benzo(a)pyrene induced micronucleus formation was modulated by persistent organic pollutants (POPs) in metabolically competent human HepG2 cells. *Toxicol Lett* 2003, **144** : 143-150

WU JC, HSEU YC, TSAI JS, CHEN LC, CHYE SM, et coll. Fenthion and terbufos induce DNA damage, the expression of tumor-related genes, and apoptosis in HEPG2 cells. *Environ Mol Mutagen* 2011, **52** : 529-537

XU LC, LIU L, REN XM, ZHANG MR, CONG N, et coll. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides in vitro. *Toxicology* 2008, **243** : 59-65

YAMASAKI H. Role of disrupted gap junctional intercellular communication in detection and characterization of carcinogens. *Mutat Res* 1996, **365** : 91-105

YU Y, YANG A, ZHANG J, HU S. Maternal exposure to the mixture of organophosphorus pesticides induces reproductive dysfunction in the offspring. *Environ Toxicol* 2011, Jul 26 [Epub ahead of print]

ZHANG J, ZHU W, ZHENG Y, YANG J, ZHU X. The antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides cyfluthrin and beta-cyfluthrin. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 491-496

ZUCCHINI-PASCAL N, DE SG, RAHMANI R. Lindane and cell death: at the crossroads between apoptosis, necrosis and autophagy. *Toxicology* 2009, **256** : 32-41



# 23

## Mécanismes d'action neurotoxique des pesticides

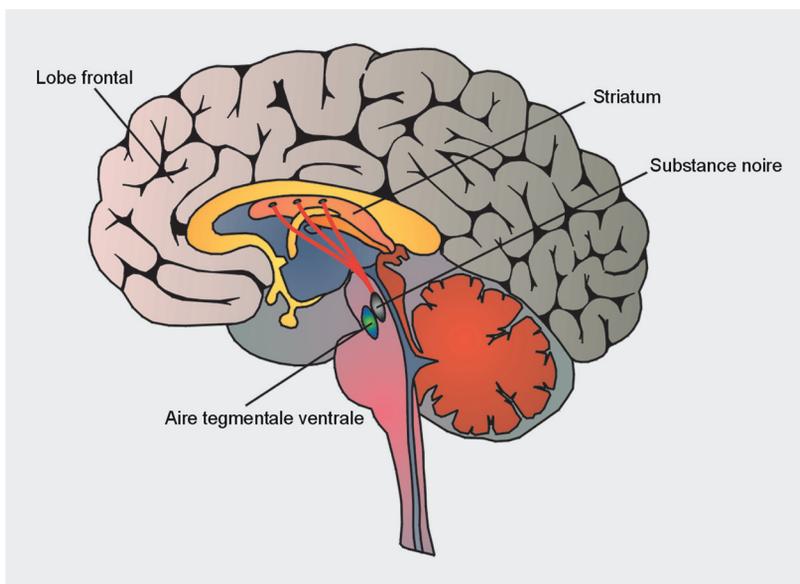
De nombreuses études ont montré que plusieurs pesticides exercent une action neurotoxique chez l'Homme. Ainsi une neurotoxicité (manifestations neurocomportementales, mnésiques...) a été observée lors d'intoxication aiguë (par exemple : par des organophosphorés, des organochlorés, des carbamates ou des pyréthrinoïdes). L'effet de basses concentrations de pesticides chez des populations exposées chroniquement est plus difficile à appréhender, notamment en raison des difficultés à modéliser ce type d'exposition. À titre d'exemple, les cultures cellulaires ou l'utilisation d'animaux de laboratoire ne permettent que difficilement de rechercher des effets à long terme. Des études épidémiologiques ont néanmoins permis de retrouver fréquemment un lien potentiel entre l'exposition à certains pesticides et la maladie de Parkinson, bien que de nombreuses données concernant par exemple la durée ou l'intensité de l'exposition restent imprécises.

Dans ce chapitre, une première partie est consacrée à la maladie de Parkinson et aux mécanismes cellulaires et moléculaires associés à la neurodégénérescence. Les mécanismes conduisant à la mort d'une sous-population de neurones, mécanisme essentiel dans la progression de la maladie de Parkinson, sont présentés de façon à offrir une vision générale des voies de signalisation les plus importantes. Le rôle des pesticides est ensuite détaillé par la présentation des données expérimentales les plus récentes. La deuxième partie est consacrée à l'influence des pesticides dans d'autres pathologies neuronales (dégénératives ou comportementales).

### Maladie de Parkinson : mécanismes cellulaires et moléculaires associés

#### Spécificité des cellules dopaminergiques et rôle du stress oxydant

La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence progressive de neurones dopaminergiques de la *pars compacta* localisée dans la substance noire (figure 23.1).



**Figure 23.1 : Coupe de cerveau montrant la localisation de la substance noire et du striatum<sup>70</sup>**

Ceux-ci projettent leurs axones dans le striatum qui joue un rôle essentiel dans la coordination motrice. La dégénérescence de ces neurones explique plusieurs symptômes caractérisant la maladie comme l'instabilité posturale. La maladie de Parkinson se déclare quand plus de 50 % des neurones dopaminergiques de la substance noire et 75 % du contenu en dopamine au niveau striatal, ont disparu. Cette sensibilité particulière aux processus de dégénérescence s'expliquerait par les propriétés intrinsèques de ces neurones<sup>71</sup> qui seraient dans un état basal de stress oxydant (Richardson et coll., 2005) lié à :

- une production intrinsèque de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) au cours du métabolisme de la dopamine, soit par auto-oxydation, soit par la réaction catalysée par la monoamine oxydase B (MAO-B) (Foley et Riederer, 2000) ;
- une concentration plus faible d'antioxydants (glutathion) et une expression basse de plusieurs enzymes antioxydantes avec pour conséquence directe, un seuil de sensibilité plus bas en cas d'augmentation de la concentration en DRO (Bharath et coll., 2002).

70. <http://www-etud.iro.umontreal.ca/~rivestfr/wordpress/2008/09/19/ganglions-de-la-base-et-systeme-dopaminergique/>

71. Le cerveau est, à la base, particulièrement sensible au stress oxydant en raison de sa consommation importante de dioxygène (O<sub>2</sub>) (25 % de la consommation du corps pour un poids de 2 %), de son contenu important en fer (catalyseur de stress oxydant) et en lipides insaturés (cibles de peroxydation) et d'un faible niveau d'expression des enzymes de détoxication (le niveau d'expression de la catalase est seulement de 10-20 % par rapport à celui du cœur ou du foie). La substance noire est une des zones les plus sensibles sur la base de ces caractéristiques.

Dans les cerveaux post-mortem de personnes décédées de maladie de Parkinson, une augmentation des marqueurs du stress oxydant est observée (adduits sur l'ADN, peroxydation des protéines et des lipides). Ces oxydations peuvent être détectées expérimentalement avant la formation des corps de Lewy (agrégats cytoplasmiques). Or, de nombreux pesticides entraînent un stress oxydant dans plusieurs modèles testés (Banerjee et coll., 2001).

## Mécanismes associés à la neurodégénérescence

### *Dysfonctionnement mitochondrial*

Cet aspect sera traité dans la partie consacrée aux pesticides.

### *Formation d'agrégats cytoplasmiques*

Sur le plan histologique, les neurones dopaminergiques de patients atteints de maladie de Parkinson présentent des inclusions cytoplasmiques caractéristiques appelées « corps de Lewy » contenant des agrégats protéiques de parkine, d'ubiquitine ou d'alpha-synucléine qui est le composant principal. Les corps de Lewy apparaissent dans d'autres zones du cerveau (par exemple : cortex) avec la progression de la maladie.

### *Excitotoxicité glutamatergique*

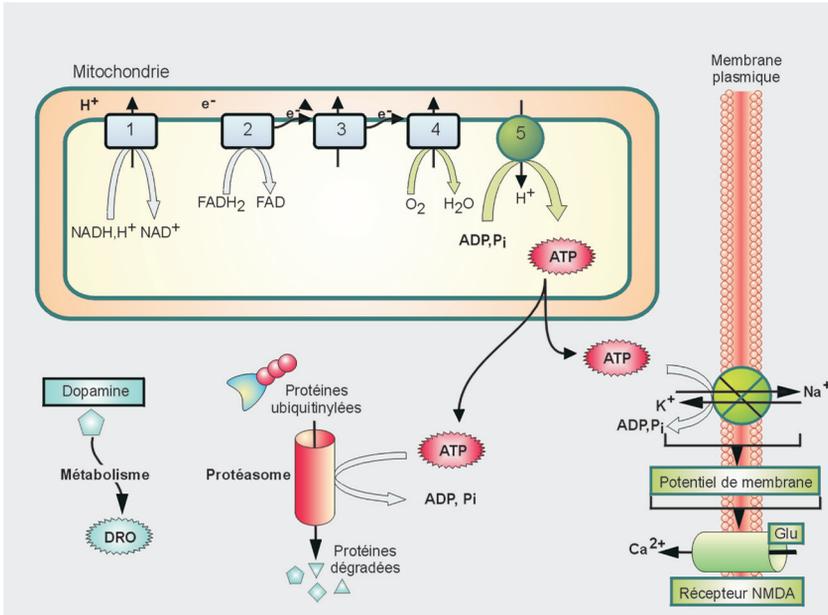
Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau, qui, en cas d'excès, peut causer une toxicité sur ses neurones cibles. Une déplétion en ATP (adénosine triphosphate) due à un dysfonctionnement mitochondrial (inhibition d'un ou plusieurs complexes de la chaîne respiratoire) peut conduire à cette excitotoxicité. En effet, cette diminution en ATP limite l'activité de la pompe membranaire  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, essentielle au maintien de la polarité de la membrane plasmique. Une dépolarisation membranaire entraîne la diminution du blocage par le glutamate des récepteurs NMDA<sup>72</sup> dépendants du voltage qui sont aussi des canaux calciques. Cette levée d'inhibition facilite l'ouverture et le passage des ions calciques. Un influx trop élevé de  $\text{Ca}^{2+}$  peut ainsi conduire à la mort des cellules dopaminergiques (Greenamyre et coll., 1999) (figure 23.2).

### *Mort cellulaire*

La nature de la mort cellulaire de ces neurones fait l'objet d'un débat. Il est possible que l'apoptose, la nécrose et l'autophagie puissent toutes intervenir (Foley et Riederer, 2000). L'analyse de cerveaux post-mortem de patients atteints de

72. Les récepteurs non-NMDA pourraient aussi intervenir (Heath et Shaw, 2002).

maladie de Parkinson montre une activation de la caspase 3 suggérant une implication de l'apoptose mais des signes d'autophagie sont également détectés (Hartmann et coll., 2000 ; Kroemer et Blomgren, 2007) (figure 23.2).



**Figure 23.2 : Composants cellulaires clés de la cellule dopaminergique susceptibles de jouer un rôle dans la maladie de Parkinson**

La cellule dopaminergique de la substance noire présente plusieurs caractéristiques pouvant expliquer sa sensibilité particulière vis-à-vis de stress extérieurs. Le métabolisme de la dopamine conduit à une production basale de radicaux libres (DRO). Cependant un stress oxydant supplémentaire peut activer les voies conduisant à la mort cellulaire : le fonctionnement altéré des mitochondries peut conduire à la production de DRO par la chaîne respiratoire, à la libération de cytochrome C (à l'origine de l'activation de la voie intrinsèque apoptotique) et à la diminution de la production d'ATP. L'ATP régle des processus importants pour la survie des cellules comme la dégradation protéique par le protéasome. Une diminution de son activité pourrait expliquer la formation des corps de Lewy (McNaught et coll., 2002) ou le maintien du potentiel de membrane (par la pompe Na+/K+ ATPase) qui joue un rôle dans la sensibilité des récepteurs NMDA (N-méthyl D-Aspartate) glutamatergiques, acteurs de l'excitotoxicité de ce neurotransmetteur.

## Maladie de Parkinson : composantes génétique et environnementale

Cette maladie est majoritairement sporadique. Quelques formes sont monogéniques, c'est-à-dire liées à la mutation d'un gène unique. La caractérisation des gènes impliqués (à forte pénétrance) et de leurs fonctions permet de

mieux comprendre les mécanismes cellulaires pathogéniques<sup>73</sup> (Horowitz et Greenamyre, 2010) et surtout d'appréhender de possibles interactions avec des contaminants environnementaux comme les pesticides (interactions gène-environnement) (Hatcher et coll., 2008).

### Mécanismes d'action de gènes identifiés dans les formes monogéniques

Le gène *SNCA*, premier gène identifié en 1997 dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson et codant pour l'alpha-synucléine, a éveillé toutes les attentions du fait de la présence abondante de son produit dans les corps de Lewy. Les mutations du gène sont nombreuses et peuvent conduire soit à une augmentation de l'expression de la protéine, soit à un dysfonctionnement favorisant son agrégation. En plus du vieillissement qui favorise l'accumulation de l'alpha-synucléine, l'augmentation de la quantité de la protéine peut être liée à une expression plus élevée du transcript et de la protéine (duplications ou triplements du locus du gène, polymorphismes du promoteur ou de la partie 3' non traduite de l'ARN messager) (Chiba-Falek et Nussbaum, 2001 ; Miller et coll., 2004 ; Grundemann et coll., 2008). L'accumulation de la protéine peut aussi être observée en cas d'anomalies de sa voie de dégradation, notamment du système protéasome-ubiquitine<sup>74</sup>. Toutefois, les modèles animaux (souris transgéniques) favorisant l'accumulation de l'alpha-synucléine évoluent rarement vers un syndrome parkinsonien (défini par la perte des cellules de la substance noire) (Betarbet et coll., 2002 ; Di Monte et coll., 2002). Le lien de cause à effet entre accumulation d'alpha-synucléine et maladie de Parkinson reste donc à préciser. Les mutations présentes sur la protéine alpha-synucléine semblent favoriser son agrégation spontanée. Elles pourraient également réduire le nombre de vésicules dopaminergiques dans les neurones, favorisant ainsi la présence de dopamine cytoplasmique et donc un stress oxydant (Wood-Kaczmar et coll., 2006). Certains métaux et/ou pesticides stimulent l'agrégation probablement par une augmentation du stress oxydant. Ceci est également vrai pour la dopamine qui forme un adduit sur la protéine (Lundvig et coll., 2005). La nature hydrophobe ou hydrophile du pesticide pourrait influencer le changement conformationnel à l'origine de l'agrégation (Uversky et coll., 2001 et 2002 ; Uversky 2004 ; Uversky et Eliezer 2009).

Une autre protéine impliquée est la *LRRK2* (*Leucine-Rich Repeat Kinase 2*), une sérine/thréonine kinase et GTPase présente probablement dans un complexe multi-protéique associé aux réseaux de membranes intracellulaires

73. Bien que l'importance d'un dysfonctionnement de ces gènes dû à une variation d'expression et/ou d'activité, fasse l'objet de controverses pour les formes sporadiques.

74. Une des raisons du dysfonctionnement de ce système pourrait être un déficit en ATP utilisé par le protéasome, ce qui est logique dans le cas d'une exposition aux pesticides qui perturbent la fonction mitochondriale.

(réticulum, endosomes et mitochondries). Ses différentes mutations sont associées à des manifestations pathologiques variées. À titre d'exemple, la mutation la plus commune (G2019S<sup>75</sup>) augmente l'activité kinase et donc induit une hyper-phosphorylation de ses substrats tels que LRRK2 elle-même (autophosphorylation), la moesine et eIF4E-BP (*eukaryotic Initiation Factor 4E-binding protein*) (Horowitz et Greenamyre, 2010). Les souris invalidées pour la LRRK2 ne semblent pas présenter d'anomalies et se développent normalement jusqu'à l'âge adulte (Andres-Mateos et coll., 2009). L'absence de LRRK2 ne rend pas les souris plus sensibles au développement d'une maladie de Parkinson induite par le MPTP (voir ci-dessous) ce qui laisse sous-entendre que le lien avec la maladie n'est pas dû à une perte de fonction mais bel et bien à un gain (Andres-Mateos et coll., 2009). Chez le nématode (*Caenorhabditis elegans*), la surexpression de LRRK2 a un effet protecteur vis-à-vis d'un pesticide, le paraquat (Saha et coll., 2009).

La parkine, une E3-ubiquitine ligase, a été également impliquée. Les mutations de cette protéine sont associées à une forme récessive de parkinsonisme d'évolution lente (des polymorphismes sont retrouvés dans certains cas sporadiques). De façon surprenante, l'analyse histopathologique ne retrouve pas toujours des corps de Lewy, et une accumulation de tous les substrats de la protéine. Par ailleurs, l'invalidation de ce gène chez la souris entraîne un défaut de fonctionnement mitochondrial et un stress oxydant sans perte de neurones dopaminergiques (Palacino et coll., 2004 ; Horowitz et Greenamyre, 2010). Ces données suggèrent que la fonction de la parkine dans la dégradation des protéines n'est pas celle impliquée dans la pathologie. Des articles récents suggèrent que la parkine serait spécifiquement recrutée par la protéine Pink1 (*PTEN-induced putative kinase 1*, une kinase mitochondriale stabilisée par la dépolarisation) au niveau de mitochondries dépolarisées (dont le fonctionnement est anormal). Elle stimulerait leur élimination par mitophagie (autophagie mitochondriale) après ubiquitinylation d'un canal membranaire voltage-dépendant (VDAC1) et recrutement d'un adaptateur p62, responsable du ciblage de protéines ubiquitinylées aux vacuoles autophagiques (Narendra et coll., 2010 ; Narendra et Youle, 2011). Des mutations de Pink1 sont retrouvées dans des formes monogéniques de maladie de Parkinson. Le rôle sensibilisateur des mutations de la parkine ou de Pink1 vis-à-vis d'une exposition à des pesticides (roténone, MPTP) a également été démontré (Palacino et coll., 2004 ; Casarejos et coll., 2006 ; Wang et coll., 2007 ; Haque et coll., 2008).

La protéine DJ-1, exprimée majoritairement dans les astrocytes, est sensible au stress oxydant qui provoque sa translocation du cytoplasme vers la mitochondrie où elle exercerait une fonction protectrice mal comprise (Canet-Aviles et coll., 2004). Des mutations ont été décrites pour cette protéine dans de rares

---

75. Une caractéristique intéressante de LRRK2 est que la mutation G2019S a une pénétrance réduite ce qui est en faveur soit d'une interaction avec d'autres gènes ou avec des facteurs de l'environnement.

cas de parkinsonisme récessif précoce. La perte de fonction de DJ-1 pourrait conduire à une surexpression du transporteur de la dopamine dans le striatum conférant aux neurones dopaminergiques, une plus grande capacité d'accumulation de composés toxiques.

Le fait que sur les cinq protéines identifiées, trois soient exprimées dans la mitochondrie, suggère que la mitochondrie joue un rôle central dans les mécanismes pathologiques de la maladie de Parkinson.

### **Interactions gène-environnement : un rôle des pesticides ?**

Une interaction forte entre gènes et environnement a été suspectée du fait par exemple, d'une pénétrance incomplète de certaines formes monogéniques (Horowitz et Greenamyre, 2010). Plusieurs facteurs non génétiques ont été associés avec la maladie de Parkinson (Horowitz et Greenamyre, 2010) : l'âge, le genre (mâle), le tabagisme (association inverse avec un rôle possible de la nicotine dans la protection spécifique des neurones dopaminergiques, Quik et coll., 2008), l'exposition à la caféine (association inverse) (Ascherio et coll., 2001 ; Cersosimo et Koller, 2006 ; Elbaz et Moisan, 2008), ou les traumatismes crâniens (Bower et coll., 2003 ; Rugbjerg et coll., 2008). Certaines conditions physiopathologiques (diabète de type 2, obésité) sont suspectées de favoriser l'apparition d'une maladie de Parkinson (Horowitz et Greenamyre, 2010). Les niveaux plasmatiques d'urate sont inversement corrélés avec le risque de maladie de Parkinson (Weisskopf et coll., 2007).

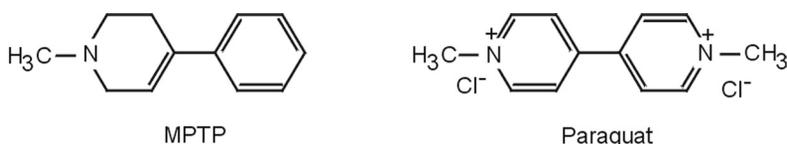
### **Maladie de Parkinson : lien avec les pesticides**

Historiquement, les premières suspicions d'un lien entre pesticides et maladie de Parkinson découlent de l'analyse d'une exposition accidentelle (Langston Ballard et coll., 1983). De jeunes toxicomanes californiens synthétisèrent et consommèrent involontairement une neurotoxine, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (ou MPTP) avec pour conséquence, la survenue précoce d'un syndrome parkinsonien amélioré par le traitement par la levodopa.

#### **MPTP**

#### ***Nature chimique de la molécule, voies d'entrée, métabolisme, passage de la barrière hémato-encéphalique***

Le MPTP présente une forte analogie structurale avec un pesticide, le paraquat (figure 23.3).



**Figure 23.3 : Structure du MPTP et du paraquat**

La MPTP traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), puis elle est métabolisée dans les astrocytes par la monoamine oxydase B (MAO-B) en MPP<sup>+</sup> (1-méthyl-4-phenylpyridinium) qui est capté par le transporteur de la dopamine (DAT) des cellules neuronales et provoque la mort sélective de ces neurones.

### **Mécanisme d'action**

Le MPP<sup>+</sup> cible les mitochondries, en inhibant notamment le complexe I de la chaîne respiratoire (figure 23.4) (Nicklas et coll., 1992 ; Greenamyre et coll., 1999 et 2001 ; Dauer et coll., 2002 ; Sherer et coll., 2002). Ceci a pour conséquence :

- une diminution de la production d'ATP, essentiel pour la cellule (traduction, maintenance du potentiel membranaire...) ;
- une fuite d'électrons par la chaîne de transport vers l'O<sup>2</sup> avec pour conséquence, la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) (figure 23.4).

Ces données, quant aux effets du MPP<sup>+</sup> sur la chaîne respiratoire, ont conduit à des travaux portant sur la fonctionnalité des mitochondries ou sur le niveau de stress oxydant soit dans des échantillons de patients, soit sur modèles animaux mimant la maladie de Parkinson. Une diminution de 30 % de l'activité du complexe I a été montrée dans différents tissus de malades (Foley et Riederer, 2000). Ces effets du MPP<sup>+</sup> ont suscité de très nombreux travaux de recherche sur l'action des pesticides sur la fonction mitochondriale et le stress oxydant ainsi que sur les voies de signalisation qu'ils régulent comme l'apoptose. L'implication de l'apoptose dans la neurodégénérescence des neurones de la substance noire exposés au MPTP a été démontrée *in vivo* (par des mesures de l'activation de la caspase 3) (Hartmann et coll., 2000) et *in vitro* (par un blocage de l'apoptose de cellules de neuroblastome SH-EP1 par un traitement à l'*Insulin-like Growth Factor 1* ou IGF-1) (Wang et coll., 2010).

Concernant l'interaction gène-environnement, le MPTP ne favorise pas la dégénération dopaminergique chez les animaux parkine *-/-* par rapport aux témoins (Palacino, 2004). En revanche, dans des neurones déficients en Pink1, la réexpression d'une forme normale de Pink1, protège ceux-ci vis-à-vis du MPP<sup>+</sup> (Haq et coll., 2008). Les mutations de DJ-1 dans différents modèles animaux (souris, drosophile) montrent une sensibilisation des neurones à certains pesticides ou dérivés comme le MPTP (Kim

et coll., 2005 ; Menzies, et coll., 2005 ; Meulener et coll., 2005 ; Yang et Tiffany-Castiglioni, 2005 ; Lavara-Culebras et Paricio, 2007).

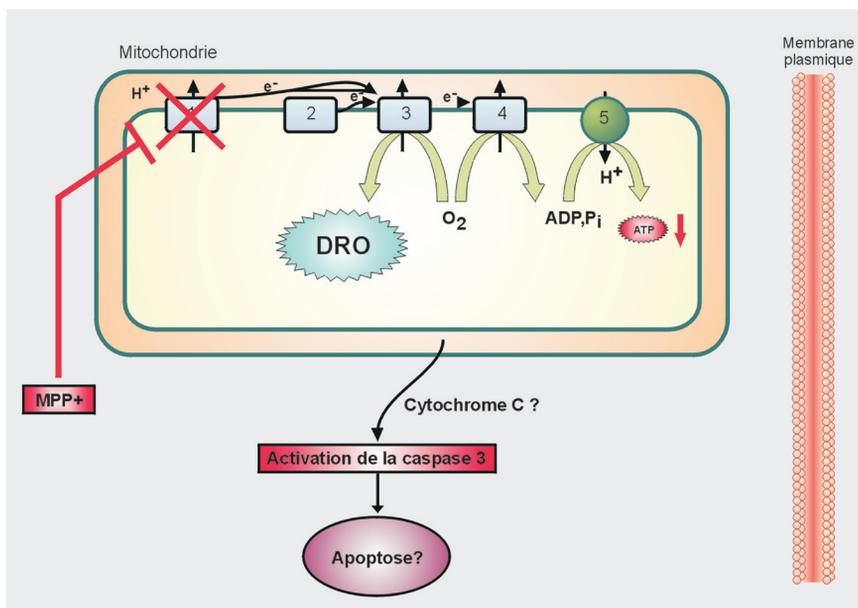


Figure 23.4 : Schéma récapitulatif des effets cellulaires du MPTP et de son métabolite, le MPP<sup>+</sup> : inhibition du complexe I mitochondrial

### Paraquat (PQ) et diquat (herbicides)

Comme le paraquat présente une grande analogie structurale avec le MPP<sup>+</sup>, ceci a conduit à de nombreuses études portant sur le lien éventuel entre exposition à ce pesticide et survenue de symptômes parkinsoniens.

#### *Nature chimique de la molécule, voies d'entrée, métabolisme, passage de la barrière hémato-encéphalique*

Le paraquat (PQ ou chlorure de 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridinium, figure 23.5) est un herbicide non sélectif très utilisé en agriculture depuis 1961, extrêmement toxique pour le système pulmonaire, faiblement métabolisé et excrété dans les urines, quasiment inchangé. La flore intestinale peut métaboliser le PQ par déméthylation ou oxydation (Murray et Gibson, 1974 ; Shimada et coll., 2002).

Le paraquat ne traverse pas passivement les membranes lipidiques. Les premières études sur la biodistribution du PQ en particulier dans le système nerveux central, menées dans les années 1990, indiquaient une diffusion du PQ

dans le cerveau au niveau des zones sans barrière hémato-encéphalique (BHE) comme l'hypothalamus ou situées à l'extérieur de la BHE (épiphyse) (Naylor et coll., 1995 ; Widdowson et coll., 1996 a et b). Les données les plus récentes modulent cette constatation en démontrant que le PQ atteint bien les zones du cerveau jouant un rôle déterminant dans la maladie de Parkinson (avec une demi-vie de 4 semaines après une seule injection à la concentration de 10 mg/kg) (Corasaniti et coll., 1998 ; Prasad et coll., 2007). Celui-ci tend même à s'accumuler après plusieurs administrations. L'une de ces études (impliquant des rats sous microdialyse, une analyse HPLC/UV et différentes doses de PQ) a permis de proposer un mécanisme de transport : l'accumulation de PQ dans le cerveau est probablement saturable (sans perte d'intégrité de la BHE) et impliquerait un système de transport actif dépendant du sodium, responsable par ailleurs du transport des acides aminés neutres (comme la leucine, capable d'inhiber le transport) (Shimizu et coll., 2001 ; McCormack et Di Monte 2003 ; Chanyachukul et coll., 2004). L'utilisation d'inhibiteurs suggère aussi l'implication d'un transporteur de dopamine (Shimizu et coll., 2003). Cette donnée permettrait de comprendre la spécificité de la toxicité du PQ vis-à-vis des neurones dopaminergiques (qui expriment ces transporteurs dopaminergiques permettant la recapture du neurotransmetteur). Dans la lignée de ces travaux, plusieurs études ont montré que le blocage du transporteur classique de la dopamine (DAT) les protège des effets du PQ (McCormack et Di Monte, 2003 ; Shimizu et coll., 2003 ; Yang et Tiffany-Castiglioni, 2005). Cette influence du DAT est toutefois remise en question par certaines études (Richardson et coll., 2005).

Par ailleurs, la toxicocinétique du PQ dans le système nerveux central semble particulière par rapport aux autres organes : l'élimination de la molécule par le cerveau semble être beaucoup plus lente (Prasad et coll., 2007 ; Prasad et coll., 2009). De plus, la concentration de PQ augmente de 2 à 3 fois dans plusieurs régions du cerveau si une co-exposition est réalisée avec du manèbe (Barlow et coll., 2003). Il est possible que ce fongicide modifie les niveaux d'expression ou l'activité de transporteurs du PQ. Il faut souligner qu'une controverse existe quant au passage de la BHE par le PQ avec un certain nombre d'études mentionnant que celui-ci ne traverse pas cette barrière (Miller et coll., 1999 ; Barlow et coll. 2003 ; Bartlett et coll., 2009 et 2011).

### **Mécanismes d'action**

Les premières études *in vivo* menées avec le PQ, montrent sa neurotoxicité pour toutes les zones du cerveau au niveau desquelles il est injecté, sans spécificité (vis-à-vis par exemple de la substance noire). En revanche, des études utilisant une administration systémique de PQ montrent une spécificité de ses cibles avec la perte des neurones dopaminergiques, dépendante de l'âge de l'animal et de la dose (Brooks et coll., 1999 ; Prasad et coll., 2009), quand les autres populations neuronales de la substance noire ne sont pas atteintes (neurones GABAergiques de la *pars reticulata*), de même l'hippocampe est épargné, ce qui souligne entre

autres la sensibilité des neurones dopaminergiques (Manning-Bog et coll., 2002 ; McCormack et coll., 2002). Des études histologiques (immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase qui intervient dans la synthèse de la L-dopa) confirment d'ailleurs l'existence de populations neuronales plus ou moins sensibles au sein de la substance noire (Ossowska et coll., 2005a et b).

Concernant le stress oxydant et les mitochondries, le PQ exerce ses effets toxiques par la production de radicaux libres, entretenue par un cycle d'oxydoréduction. Au cours de celui-ci (figure 23.5), l'ion  $PQ^{2+}$  capte un électron d'un réducteur (il peut s'agir soit du  $NADPH, H^+$ , soit d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale) et le transfère à l' $O_2$  produisant l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  ce qui permet la régénération de l'ion  $PQ^{2+}$ . La présence de PQ dans une cellule permet ainsi une production continue d' $O_2^{\cdot-}$  et de ses dérivés (peroxyde d'hydrogène,  $H_2O_2$  et radical superoxyde,  $OH^{\cdot}$ ) (Moretto et Colosio, 2011).

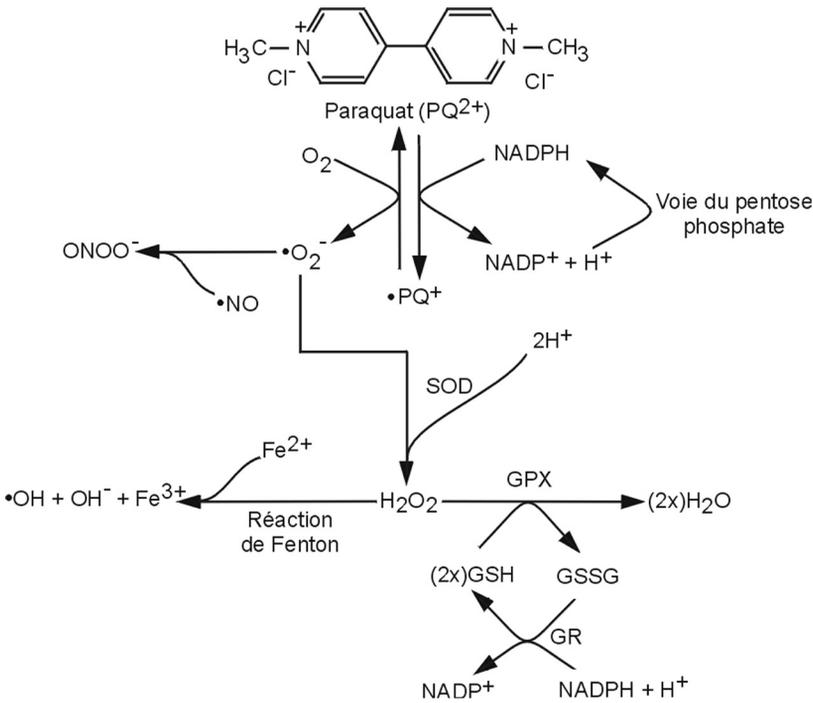


Figure 23.5 : Cycle d'oxydoréduction et paraquat

Le niveau d'expression des enzymes éliminant ces dérivés réactifs de l'oxygène ou DRO (par exemple : la superoxyde dismutase ou SOD), est donc un paramètre clé conditionnant la sensibilité des cellules à l'action oxydante du PQ (Iannone et coll., 1991 ; Rossi et coll., 2001 ; Thiruchelvam et coll., 2005 ; Choi et coll., 2006). Le rôle d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques pourrait être fondamental (Gherzi-Egea et coll., 1991 ; Dutheil et coll., 2008)

tout comme celui de facteurs de transcription comme Nrf2 (*NF-E2-related factor-2*), activé par le stress oxydant et favorisant l'expression de l'hème oxygénase 1 (HO1), impliquée dans la dégradation de l'hème et empêchant la production de OH° à partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Minelli et coll., 2009).

Après transport par une protéine dépendante de la polarité membranaire mitochondriale, le PQ exercerait ses effets soit au niveau du complexe 1 (Tawara et coll., 1996 ; Cocheme et Murphy, 2008), soit au niveau du complexe 3 (Castello et coll., 2007 ; Drechsel et Patel, 2009) (figure 23.6). L'inhibition du complexe 1 est toutefois controversée (Choi et coll., 2008). Chez le nématode (*C. elegans*), la surexpression de LRRK2, localisée au niveau des membranes dont celles de la mitochondrie, protège des effets neurotoxiques du PQ (Saha et coll., 2009). La compréhension de la fonction LRRK2 représente donc une piste intéressante.

En plus du cycle d'oxydoréduction et des effets sur la chaîne respiratoire, le PQ pourrait augmenter l'expression de la NADPH oxydase (Wu et coll., 2005 ; Miller et coll., 2007 ; Purisai et coll., 2007 ; Cristovao et coll., 2009) et de la xanthine oxydase (études menées sur des cellules granulaires de cerveau), toutes deux productrices de DRO (Gonzalez-Polo et coll., 2004). Une étude de Kang et coll. (2009) rapporte par ailleurs que le PQ stimulerait le métabolisme oxydatif de la dopamine et diminuerait également les stocks de glutathion (Schmuck et coll., 2002 ; Osakada et coll., 2003 et 2004 ; Kang et coll., 2009). Dans la lignée de ces travaux, l'ajout de dopamine à des cultures cellulaires favorise la toxicité du PQ mais pas celle d'autres pesticides (Fei et Ethell, 2008). L'effet du PQ sur le métabolisme de la dopamine expliquerait donc pourquoi les neurones dopaminergiques seraient plus sensibles au stress oxydant (McCormack et coll., 2002 et 2006 ; Richardson et coll., 2005). Le niveau de peroxydation lipidique mesuré après traitement par le PQ chez des souris, est significativement plus élevé dans la substance noire que dans les autres parties du cerveau (Tawara et coll., 1996 ; Prasad et coll., 2007).

Concernant la formation d'agrégats, en plus de son effet sur la production de DRO, le PQ est suspecté d'activer la formation des corps de Lewy contenant de l'alpha-synucléine (et/ou de la parkine) (Uversky et coll., 2001 ; Manning-Bog et coll., 2002 ; Thiruchelvam et coll., 2004 ; Wang et coll., 2005 ; Fernagut et coll., 2007 ; Norris et coll., 2007). Cet effet semble toutefois réversible (Manning-Bog et coll., 2002) et pourrait en fait correspondre à une réponse protectrice vis-à-vis du PQ (Manning-Bog et coll., 2003). Une étude récente montre que d'autres protéines sont susceptibles de s'agréger en présence de PQ comme la pompe calcique neuronale (PMCA, plasma membrane Ca<sup>2+</sup> - ATPase) (Zaidi et coll., 2009).

Concernant l'excitotoxicité, l'administration de PQ au niveau du striatum de rats (par injection spécifique) conduit à une élévation transitoire des niveaux extracellulaires de glutamate, et durable des niveaux de dopamine (Shimizu et coll., 2003). Ceci pourrait contribuer à un mécanisme d'excitotoxicité passant

par une stimulation séquentielle de récepteurs glutamatergiques (non-NMDA et NMDA), qui conduirait à une entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques et à une activation de la NO synthase inductible (iNOS). Le PQ en stimulant à la fois la production de DRO (voir ci-dessus) et celle de NO par la iNOS, serait responsable de l'augmentation des niveaux de peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^\cdot$ ) (produit d'une réaction spontanée entre  $\text{NO}^\circ$  et  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) qui réagit fortement avec l'ADN et les lipides, conduisant ainsi à la mort cellulaire. Ce rôle du glutamate avait déjà été suggéré en 1992 par l'effet protecteur d'un antagoniste du récepteur NMDA (MK801) vis-à-vis du PQ (neurotoxicité dans l'hippocampe) (Bagetta et coll., 1992).

Le rôle des cellules gliales<sup>76</sup> dans la toxicité du PQ et du diquat<sup>77</sup> pourrait être non négligeable. En réponse au PQ, les cellules gliales expriment à la membrane la protéine Fas-L (ligand) qui lie le récepteur Fas présent sur les cellules neuronales dopaminergiques, activant ainsi la voie apoptotique extrinsèque (et certaines caspases spécifiques) (Vogt et coll., 1998). Par ailleurs, une étude *in vitro* montre que la toxicité du PQ à de faibles concentrations ne s'observe qu'en présence de cellules gliales génératrices d'un stress oxydant produit par la NADPH oxydase selon un mécanisme impliquant les MAP kinases ERK (*Extracellular Regulated Kinase*) et PKC (*Protein Kinase C*) (Wu et coll., 2005 ; Purisai et coll., 2007 ; Kim et coll., 2008). Ce rôle activateur de la glie est évoqué par les études conduites avec le mélange PQ et manèbe (voir dans le paragraphe consacré au manèbe).

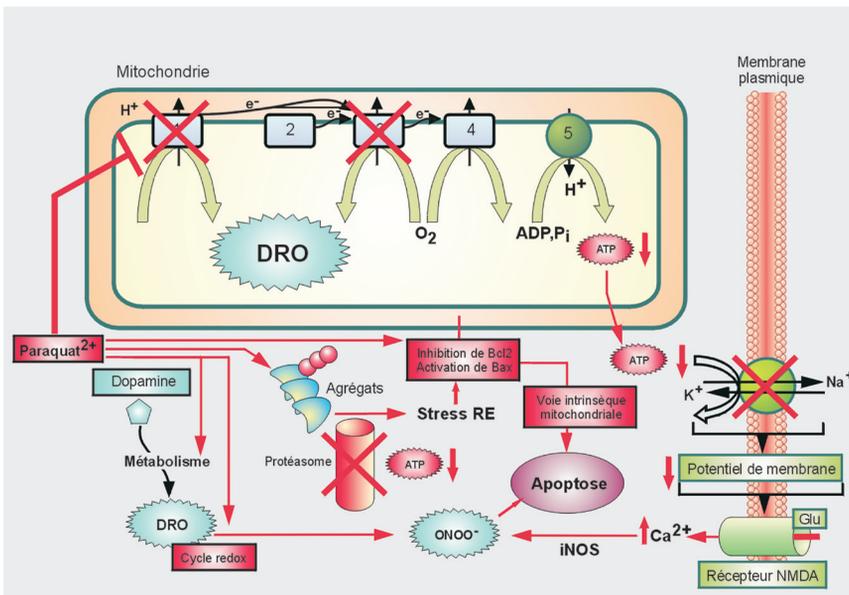
La mort cellulaire sélective des neurones dopaminergiques pourrait être liée à l'ensemble des phénomènes décrits précédemment. La nécrose est observée à hautes doses *in vivo* (Calo et coll., 1990). Par ailleurs, les neurones de sujets parkinsoniens montrent des signes d'autophagie et le PQ semble activer certaines voies de signalisation autophagiques (Gonzalez-Polo et coll., 2007 et 2009). Toutefois, le plus grand nombre de publications portant sur le rôle du PQ dans la mort cellulaire, porte sur l'apoptose (Li et Sun, 1999) : le PQ semble activer principalement la voie intrinsèque mitochondriale<sup>78</sup> par stimulation des protéines pro-apoptotiques Bax, Bak, Bid et Noxa qui favorisent la libération mitochondriale de cytochrome C et l'activation des caspases 3 et 9 (Gonzalez-Polo et coll., 2004 ; Yang et Tiffany-Castiglioni 2005 ; Fei et Ethell 2008). À l'inverse, les protéines anti-apoptotiques comme Bcl2 semblent exercer un effet protecteur comme le suggère une étude menée sur des souris déficientes en Bcl2 traitées avec du PQ, plus sensibles que des souris sauvages (Hochman et coll., 1998). Par ailleurs, le PQ active la protéine p53 et deux

76. Cellules entourant les neurones et assurant diverses fonctions vis-à-vis de ceux-ci (protection, nutrition...)

77. Le diquat pourrait lui aussi exercer des effets pro-oxydants soit au sein des neurones dopaminergiques soit au sein des cellules gliales. Son exposition a été aussi associée à un risque de maladie de Parkinson.

78. Une étude suggère toutefois que la voie extrinsèque pourrait aussi être impliquée (Vogt et coll., 1998).

de ses cibles transcriptionnelles : Bax et Noxa (Rossi et coll., 2001 ; Yang et Tiffany-Castiglioni 2008). Un autre mécanisme d'activation de Bax pourrait impliquer les agrégats protéiques. En effet, l'accumulation de protéines mal conformées est susceptible de provoquer un stress du réticulum endoplasmique à l'origine d'une activation des SAPK/JNK (*Stress-Activated Protein Kinases/c-Jun-N-terminal kinases*) et de la protéine CHOP (*C/EBP Homologous Protein*), un inhibiteur de Bcl2 (Chun et coll., 2001 ; Peng et coll., 2004 ; Niso-Santano et coll., 2006 ; Klintworth et coll., 2007 ; Ramachandiran et coll., 2007 ; Yang et coll., 2009 ; Niso-Santano et coll., 2010). L'inhibition de Bcl2 conduit à une activation de Bax. Les SAPK pourraient être activées indirectement par les DRO (redox cycle du PQ) (Ramachandiran et coll., 2007 ; Yang et coll., 2009 ; Niso-Santano et coll., 2010). Les inhibiteurs des SAPK/JNK pourraient représenter des agents thérapeutiques potentiels dans la maladie de Parkinson. Malgré les similitudes structurales évoquées précédemment, l'activation de cette voie ne semble pas s'accomplir avec le MPTP ou la roténone (voir plus loin).



**Figure 23.6 : Schéma récapitulatif des effets cellulaires du paraquat**

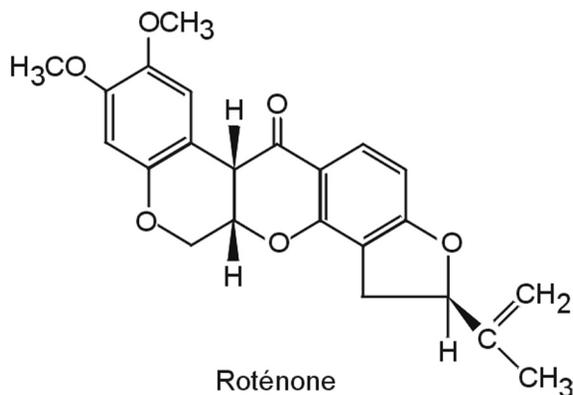
Le PQ stimule la production de dérivés réactifs de l'oxygène au niveau de la mitochondrie par inhibition des complexes 1 et 3, « *redox cycling* », activation du métabolisme de la dopamine. La baisse de production d'ATP contribue à l'excitotoxicité du glutamate et probablement à l'accumulation d'agrégats par inhibition du protéasome. L'entrée de calcium au niveau des récepteurs glutamatergiques active la production de NO par la NO synthase inducible. Les agrégats peuvent conduire à un stress du réticulum endoplasmique (ER) et activer la voie intrinsèque apoptotique tout comme le dysfonctionnement mitochondrial (activation de Bax, inhibition de Bcl2, libération de cytochrome C et activation d'une cascade de caspases).

En résumé, l'impact du paraquat (hydrophile) sur le SNC suppose le franchissement de la barrière hématoencéphalique. Certains travaux suggèrent un système de transport actif dépendant du sodium. Les niveaux d'expression ou d'activité de transporteurs du PQ pourrait être modulés par une co-exposition avec du manèbe qui augmente la concentration de PQ dans plusieurs régions du cerveau. La neurotoxicité du PQ affecte plus spécifiquement les neurones dopaminergiques. Le PQ exerce ses effets toxiques par la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). La mitochondrie semble jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie tant du point de vue de la production de DRO que de l'activation de l'apoptose, son dysfonctionnement expliquant par ailleurs potentiellement d'autres phénomènes (déplétion en ATP, inhibition du protéasome, agrégation protéique). Un rôle activateur de la glie est évoqué. L'ensemble de ces éléments suggère une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson.

## Roténone

### *Nature de la molécule chimique, métabolisme, passage de la barrière hématoencéphalique*

La roténone (figure 23.7) est un pesticide dérivé naturel de plantes utilisé pour limiter la prolifération de populations de poissons indésirables et en agriculture biologique.



**Figure 23.7 : Structure de la roténone**

Son usage limité l'empêche probablement d'être un contributeur majeur du développement de la maladie de Parkinson mais son mécanisme d'action assez bien caractérisé a permis de mieux comprendre certains aspects mécanistiques associés à la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques. La roténone, extrêmement hydrophobe, diffuse facilement à travers les membranes cellulaires. Cette propriété explique pourquoi elle atteint facilement les cellules du système nerveux central sans l'intervention d'un système de transport.

### **Mécanismes d'action**

L'analyse du métabolisme de la roténone montre que celle-ci est responsable des effets et non ses métabolites (Caboni et coll., 2004). L'administration sub-chronique (voie intraveineuse de doses de 2-3 mg/kg/jour pendant 36 jours administrées à l'aide d'une mini-pompe) de roténone à des rats conduit à un syndrome parkinsonien (avec des manifestations neurologiques et non neurologiques). Les terminaisons nerveuses striatales et la substance noire sont atteintes chez 12 animaux traités sur 25 (Betarbet et coll., 2000). D'autres études menées sur d'autres modèles murins montrent dans certains cas, une atteinte d'autres parties du cerveau (striatum, globus pallidus) mais sans affecter la substance noire (Thiffault et coll., 2000) ou les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Ferrante et coll., 1997) tandis que dans d'autres cas, une importante déplétion de dopamine est retrouvée au niveau de la substance noire (Alam et Schmidt, 2002). Ceci suggère que la sensibilité du modèle dépend de la structure et de l'organisation cérébrale de chaque animal mais aussi du protocole utilisé. Le contexte génétique joue un rôle important. Ainsi, des cellules neuronales de souris invalidées pour la parkine (Casarejos et coll., 2006) ou des souches de drosophile portant une mutation de la parkine (Parkine R275W), présentent une plus grande sensibilité vis-à-vis de la roténone (Wang et coll., 2007).

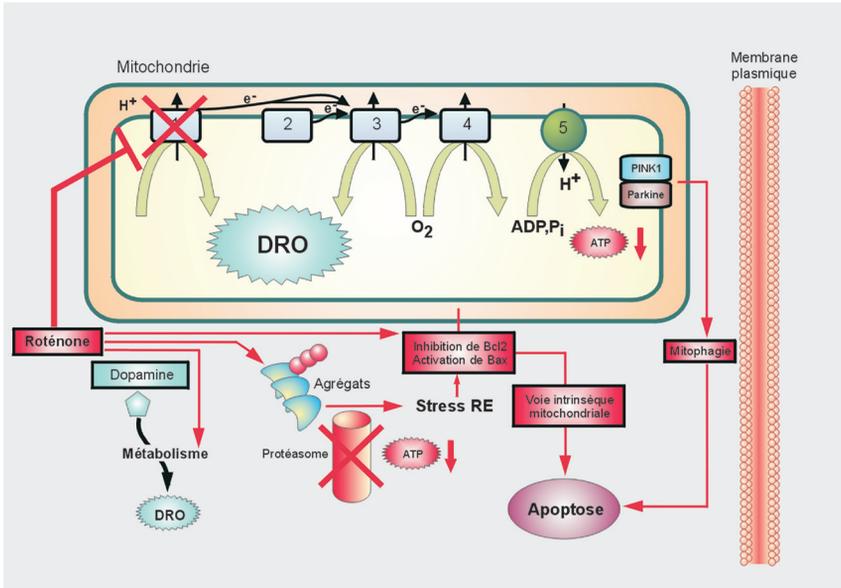
Concernant le stress oxydant, le dysfonctionnement mitochondrial, la formation d'agrégats et le rôle des cellules gliales, sur le plan histopathologique ou mécanistique, la roténone provoque l'accumulation et l'agrégation d'alpha-synucléine (et l'apparition de structures d'inclusion ressemblant à des précurseurs de corps de Lewy) ainsi que la translocation mitochondriale de DJ-1 (Sherer et coll., 2003). L'accumulation de certains agrégats protéiques pourrait être due à une inhibition du protéasome. Toutefois, la roténone est plus particulièrement connue pour inhiber le complexe 1 de la chaîne respiratoire (figure 23.8) (Seaton et coll., 1997). Cette inhibition conduit à la fois à une baisse importante de la production d'ATP et à la synthèse de DRO et/ou de NO°, potentiellement responsables de la mort cellulaire (He et coll., 2003 ; Sherer et coll., 2003 ; Bashkatova et coll., 2004). Toutefois, dans l'étude de Betarbet et coll. (2000), sur les effets sub-chroniques de la roténone, l'inhibition du complexe 1 aux doses provoquant le syndrome parkinsonien, ne semble pas suffisante pour bloquer significativement la phosphorylation oxydative et la production d'ATP. Un autre mécanisme pourrait impliquer la parkine : des travaux récents suggèrent en effet qu'une dépolarisation mitochondriale (obtenue avec la roténone) favorise la stabilisation (par inactivation d'une protéase mitochondriale, dépendante du potentiel de membrane) de la protéine Pink1 (*PTEN-induced putative kinase 1*), une kinase mitochondriale dont les mutations (domaine kinase) ont été retrouvées dans des formes monogéniques de maladie de Parkinson, Pink1 recrute alors la parkine. Le bon fonctionnement du domaine kinase de Pink1 semble essentiel à cette interaction (mais sans

phosphorylation de la parkine). Ce mécanisme stimulerait l'élimination des mitochondries dépolarisées par mitophagie (autophagie mitochondriale) après ubiquitinylation d'un canal membranaire voltage-dépendant (VDAC1) et recrutement d'un adaptateur p62, responsable du ciblage de protéines ubiquitinylées aux vacuoles autophagiques (Narendra et coll., 2008 et 2010). Cette étude pourrait donc rendre compte d'une interaction potentielle entre gènes et environnement en cas de déficit de fonction de la parkine et exposition à certains pesticides qui ciblent la mitochondrie.

Les études *in vitro* menées sur des lignées cellulaires ou des cultures primaires de neurones (ou co-cultures avec des cellules gliales), montrent que la roténone (à des concentrations basses de l'ordre du nanomolaire) augmente l'expression de l'alpha-synucléine et provoque un stress oxydant à l'origine d'une baisse des concentrations de glutathion et d'une activation de certaines voies apoptotiques (Gao et coll., 2002 et 2003 ; Sherer et coll., 2002 ; Sugeno et coll., 2008). Gao et coll. montrent notamment qu'à des concentrations très faibles (<1 nM, 8 jours), la roténone induit une neurodégénérescence sélective des cellules dopaminergiques dans des co-cultures de neurones et de cellules gliales. La présence des cellules gliales augmente considérablement cette sensibilité. Ce phénomène est retrouvé en présence de lipopolysaccharide (LPS), une molécule pro-inflammatoire en l'absence de cellules gliales (Ling et coll., 2004). Le rôle des cellules gliales a été décortiqué par plusieurs études : la NADPH oxydase gliale par la production de DRO, pourrait ainsi sensibiliser les neurones dopaminergiques à l'action de la roténone (Liu et coll., 2003) et intervenir en préambule des mécanismes neurodégénératifs (Sherer et coll., 2003 ; Shaikh et Nicholson, 2009). Enfin, des études récentes montrent que la roténone inhibe la redistribution vésiculaire de dopamine, favorisant son accumulation cytoplasmique (et potentiellement un stress oxydant) (Ahmadi et coll., 2008 ; Watabe et Nakaki, 2008).

Concernant la mort cellulaire, une étude est parvenue à reproduire des caractéristiques de maladie de Parkinson chez la *Drosophile* exposée à la roténone (Coulom et Birman, 2004). L'apoptose activée par la roténone pourrait être liée à la voie intrinsèque mitochondriale (Ahmadi et coll., 2003 ; Pei et coll., 2003 ; Watabe et Nakaki 2004 ; Clayton et coll., 2005 ; Radad et coll., 2006 ; Lee et coll., 2008). La polarisation membranaire mitochondriale pourrait ainsi jouer un rôle comme le suggère l'effet protecteur d'une activation de canaux potassiques mitochondriaux sensibles à l'ATP (Tai et Truong 2002 ; Tai et coll., 2003). Deux études suggèrent toutefois que des mécanismes indépendants des caspases pourraient intervenir (Li et coll., 2005 ; Lim et coll., 2007). D'autres signaux pro-apoptotiques pourraient être activés par la roténone comme certaines kinases (par exemple JNK) ou le stress du réticulum endoplasmique (Ryu et coll., 2002 ; Newhouse et coll., 2004 ; King et Jope, 2005 ; Gimenez-Cassina et coll., 2009). Le rôle du contexte génétique semble non négligeable car la roténone favorise la neurodégénérescence dans un

contexte de surexpression de l'alpha-synucléine ou de réduction des niveaux de parkine, DJ-1 ou pink1 (Deng et coll., 2005 ; Ved et coll., 2005 ; Casarejos et coll., 2006). Toutefois, bien que des analogies (structurales et mécanistiques) existent entre roténone et PQ/MPTP, leur mode d'action ne semble pas complètement équivalent comme le suggèrent plusieurs études (Bové et coll., 2005 ; Richardson et coll., 2005 ; Ramachandiran et coll., 2007).



**Figure 23.8 : Schéma récapitulatif des effets cellulaires de la roténone**

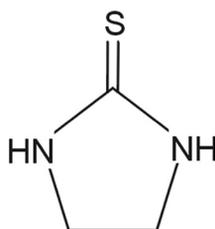
La roténone stimule la production de dérivés réactifs de l'oxygène au niveau de la mitochondrie par inhibition du complexe 1, activation du métabolisme de la dopamine. La baisse de production d'ATP contribue probablement à l'accumulation d'agrégats par inhibition du protéasome. Les agrégats conduisent à un stress du réticulum endoplasmique (ER) et contribuent à l'activation de la voie intrinsèque apoptotique tout comme le dysfonctionnement mitochondrial (activation de Bax, inhibition de Bcl2, libération de cytochrome C et activation d'une cascade de caspases) et la mitophagie activée par la voie Pink1/Parkine.

En résumé, la roténone, composé naturel hydrophobe, diffuse facilement à travers les membranes cellulaires. *In vitro*, on observe une neurodégénérescence sélective des cellules dopaminergiques dans des co-cultures de neurones et de cellules gliales. De faibles concentrations augmentent l'expression de l'alpha-synucléine et provoquent un stress oxydant à l'origine d'une baisse des concentrations de glutathion et d'une activation de certaines voies apoptotiques. La présence des cellules gliales augmente considérablement cette sensibilité. L'ensemble des éléments suggère une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson.

## Dithiocarbamates (mancozèbe, manèbe, thiram, ziramé)

### Introduction sur la nature chimique de la molécule et métabolisme

Les dithiocarbamates sont des fongicides-carbamates, n'inhibant pas l'acétylcholine estérase. Ils forment des complexes lipophiles avec des cations di- ou trivalents. Quatre classes de dithiocarbamates existent parmi lesquels les éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDC) dont le manèbe qui comporte à la fois une partie métallique (manganèse, potentiellement toxique) et une partie organique. Le produit de dégradation des EBDC, l'éthylènethiourée (ETU, figure 23.9), a été impliqué comme perturbateur de plusieurs processus cellulaires dont la synthèse des hormones thyroïdiennes (Doerge et Takazawa 1990 ; Marinovich et coll., 1997).



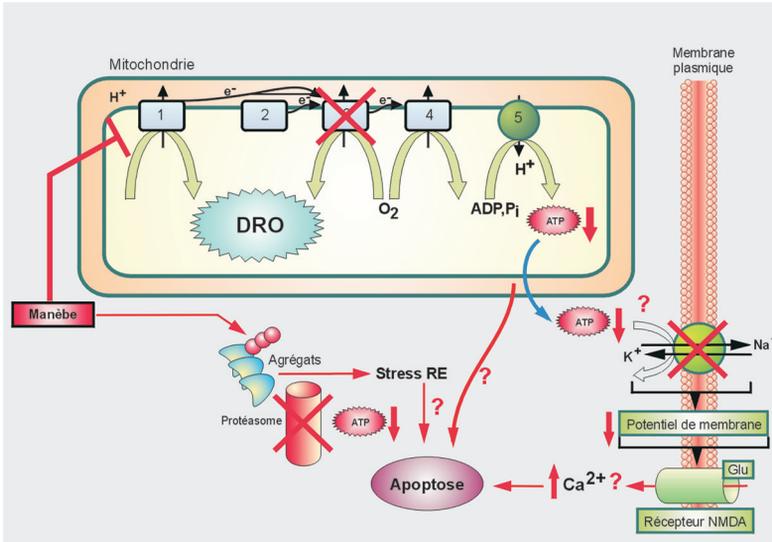
**Figure 23.9 : Structure de l'éthylènethiourée (ETU) produit de dégradation de l'éthylène-bis-dithiocarbamates (EBDC)**

Certaines études associent l'exposition aux dithiocarbamates à des syndromes parkinsoniens (Ferraz et coll., 1988 ; Hoogenraad, 1988 ; Meco et coll., 1994).

### Mécanismes d'action

Comme le PQ et la roténone, les dithiocarbamates pourraient conduire à la mort des neurones dopaminergiques via plusieurs processus dérégulés (figure 23.10). Cependant, il est difficile d'identifier un mécanisme d'action commun à tous les dithiocarbamates. Chez des modèles animaux, l'exposition au manèbe conduit à une diminution de l'activité locomotrice (et une perturbation de la réponse à d'autres tests neurocomportementaux) (Ferraz et coll., 1988). L'exposition à de faibles concentrations de manèbe (500 nM) pendant quelques minutes peut favoriser *in vitro* l'augmentation de la concentration de dopamine et la production de DRO (Barlow et coll., 2003). Des études ont démontré une inhibition directe du complexe 3 de la chaîne respiratoire mitochondriale (Zhang et coll., 2003 ; Domico et coll., 2006). Le manèbe induit par ailleurs l'auto-oxydation de dérivés métaboliques de la dopamine (Fitsanakis et coll., 2002), diminue les niveaux intracellulaires de glutathion (Barlow et coll., 2005) et inhibe la fonction du protéasome favorisant par exemple, l'agrégation de l'alpha-synucléine (Zhou et coll., 2004). Cet effet

sur le protéasome est retrouvé avec un autre dithiocarbamate, le zirame (Chou et coll., 2008). L'apoptose de cellules dopaminergiques (PC12) a été observée en présence de plusieurs dithiocarbamates, par un mécanisme impliquant une augmentation de l'influx calcique (Sook Han et coll., 2003).



**Figure 23.10 : Schéma récapitulatif des effets cellulaires du manèbe**

Le manèbe stimule la production de dérivés réactifs de l'oxygène au niveau de la mitochondrie par inhibition du complexe 3. La baisse de production d'ATP contribue probablement à l'accumulation d'agrégats par inhibition du protéasome et à un stress du réticulum endoplasmique (RE). L'apoptose observée dans certaines conditions expérimentales a été reliée à une augmentation de l'influx de  $Ca^{2+}$ . D'autres mécanismes pourraient intervenir pour compléter le processus (influx calcique lié à l'excitotoxicité glutamatergique, rôle du stress RE et de la mitochondrie).

En résumé, il est difficile d'identifier un mécanisme d'action commun à tous les dithiocarbamates. Les dithiocarbamates (manèbe) pourraient conduire à la mort des neurones dopaminergiques via plusieurs processus dérégulés. Associés en mélange, ils pourraient accentuer la toxicité d'autres pesticides. Les mécanismes évoqués pour le manèbe en particulier semblent possiblement impliqués dans la maladie de Parkinson.

**Effets combinés du manèbe et d'autres pesticides**

Les effets combinés du manèbe et d'autres pesticides (PQ, Roténone, MPP+)<sup>79</sup> ont été étudiés sur différents modèles (souris, rats, mitochondries isolées) :

certaines études montrent un effet plus sévère du mélange (à hautes doses) que les composés individuels (exemple : déficit moteur associé à une atteinte de la recapture de la dopamine au niveau striatal) (Takahashi et coll., 1989 ; Bachurin et coll., 1996 ; McGrew et coll., 2000 ; Thiruchelvam et coll., 2000a et b, 2002 et 2003 ; Cicchetti et coll., 2005 ; Cory-Slechta et coll., 2005). Par ailleurs, une première exposition chez de jeunes animaux pourrait les sensibiliser en cas d'exposition à l'âge adulte (Cory-Slechta et coll., 2005). Enfin, le manèbe augmente de 2 à 3 fois la concentration de PQ dans plusieurs régions du cerveau (voir aussi le paragraphe PQ) (Barlow et coll., 2003).

Sur le plan mécanistique, deux études récentes montrent que le mélange PQ+manèbe, en plus d'affecter les activités locomotrices de souris traitées, diminue les niveaux de dopamine dans le striatum, de tyrosine hydroxylase (qui intervient dans la synthèse de la L-Dopa) et du transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2, suggérant une possibilité de stress oxydant cytoplasmique par baisse de la recapture), augmente la mort cellulaire de neurones de la substance noire et les niveaux de cytochrome P450, CYP2E1 (générateur potentiel de stress oxydant), de glutathion-S-transférase A4-4 (adaptation au stress oxydant), de NO synthase inductible (iNOS) et de caspase 9 (Gupta et coll., 2010). Cet effet sur la caspase 9 renforce l'idée d'une action pro-apoptotique du mélange : la caractérisation de mécanismes d'action a conduit à l'identification de Bik et Bim comme cible du mélange. Ces protéines sont des activateurs de la voie Bax qui régulent la voie intrinsèque mitochondriale (voir paragraphe PQ) (Thiruchelvam et coll., 2002 et 2003 ; Fei et Ethell 2008). Le mélange est suspecté d'activer les cellules gliales (moins sensibles au stress oxydant) et de provoquer indirectement la mort des cellules neuronales (voir paragraphe PQ, activation de la voie extrinsèque) (Vogt et coll., 1998 ; Cicchetti et coll., 2005 ; Saint-Pierre et coll., 2006). Le rôle du stress oxydant dans ces effets semble majeur comme le suggèrent les effets protecteurs du glutathion (Zeevalk et coll., 2010).

### **Organochlorés (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, endosulfan, endrine, heptachlore, lindane)**

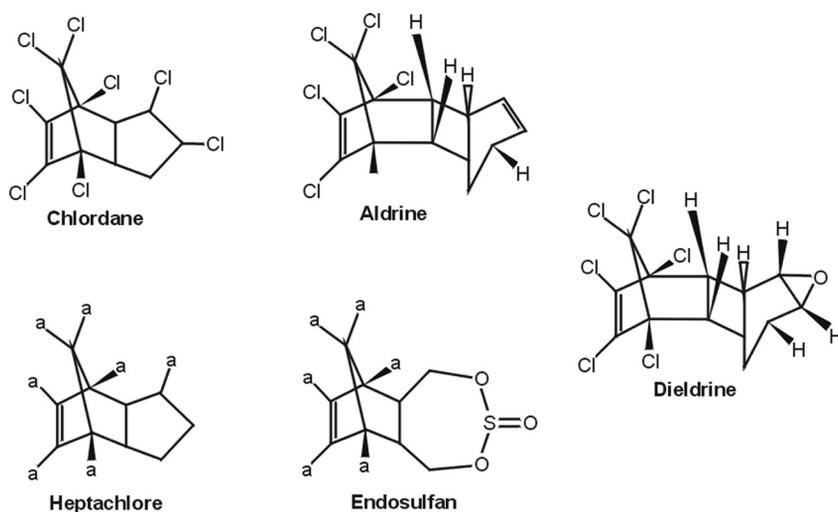
#### ***Nature de la molécule chimique, métabolisme, passage de la barrière hémato-encéphalique***

Les organochlorés (OC) sont des insecticides divisés en 3 classes. Les dichlorodiphényléthanes (exemple : DDT, DDE) et les hexachlorocyclohexanes (exemple : lindane) n'ont pas été impliqués dans la maladie de Parkinson. Ils peuvent toutefois représenter des marqueurs d'exposition à des mélanges de pesticides. Les principales données établissant un lien avec la maladie de Parkinson, concernent la 3<sup>e</sup> classe des cyclodiènes (aldrine, dieldrine, chlordane, endosulfan, heptachlore) (figure 23.11). Les OC sont connus

pour exercer une action inhibitrice aiguë sur le système GABAergique, mais ils sont susceptibles de perturber le système dopaminergique (Rivera et coll., 1998).

L'hydrophobicité importante des organochlorés leur permet de passer facilement la BHE. Ils s'accumulent dans certaines zones du cerveau. Des études rapportent une plus grande concentration de DDT (DichloroDiphénylTrichloroéthane) et de son principal métabolite, le DDE (DichloroDiphényldichloroÉthylène) dans le cerveau post-mortem de patients atteints de maladie de Parkinson (Fleming et coll., 1994 ; Corrigan et coll., 2000), mais peu d'études expérimentales ont permis de démontrer un rôle des dichlorodiphényléthanes dans la pathologie. Ces remarques s'appliquent aussi aux hexachlorocyclohexanes (Corrigan et coll., 1998). Des études sur la BHE montrent également qu'un OC (lindane) augmente la perméabilité de la barrière chez des rats exposés à des doses égales à 1/50<sup>e</sup> de la LD50 (Gupta et coll., 1999 ; Chan et coll., 2006a et b). Parmi les cyclodiènes, la dieldrine qui est aussi très hydrophobe, a été détectée dans les cerveaux post-mortem de personnes atteintes de la maladie de Parkinson (Fleming et coll., 1994 ; Corrigan et coll., 1998) notamment dans le noyau caudé, cible des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Le transport de ces pesticides au niveau de la membrane plasmique a fait l'objet d'études plus mécanistiques portant sur l'importance des polymorphismes des transporteurs de xénobiotiques sur l'incidence de la maladie de Parkinson (Drozdik et coll., 2003 ; Lee et coll., 2004 ; Bartels et coll., 2009 ; Westerlund et coll., 2009 ; Zschiedrich et coll., 2009 ; Dutheil et coll., 2010). Ces transporteurs sont des protéines de la membrane plasmique permettant un efflux actif (consommation d'ATP) d'un grand nombre de molécules (médicaments, métabolites, polluants...). L'un des transporteurs clés est la protéine P-gp (P-glycoprotéine), membre de la superfamille des ABC (*ATP binding cassette*), codée par le gène *ABCB1* ou *MDR1* (*MultiDrug Resistance protein 1 gene*). Elle est notamment exprimée au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE, cellule endothéliale) et pourrait être importante pour permettre l'élimination de contaminants au niveau central. Bien que toutes les études ne montrent pas nécessairement une association, des publications récentes indiquent qu'un polymorphisme de la P-gp (G2677 associé à une diminution d'activité de la protéine, mesurée *in vitro*) modifie de manière positive l'association entre exposition à des OCs et la maladie de Parkinson (Dutheil et coll., 2010). En parallèle de ces problématiques de transport membranaire, le métabolisme des OCs module également les risques de développement de la maladie en cas d'exposition à ces pesticides. Elbaz et coll. (2004) montrent ainsi qu'un faible métabolisme lié à l'activité du cytochrome p450 CYP2D6 est associé à un risque augmenté de développement d'une maladie de Parkinson (Elbaz et coll., 2004).



**Figure 23.11 : Structure d'organochlorés de la famille des cyclodiènes**

Malgré cette prise en charge métabolique, les OCs comme la dieldrine sont très persistants dans l'environnement (25 ans pour la dieldrine) et les organismes (Homme : demi-vie comprise entre 250-400 jours pour la dieldrine) du fait de leur grande hydrophobicité. Les concentrations sanguines de dieldrine peuvent atteindre 5-15 µg/l. Elle peut aussi être produite métaboliquement à partir de l'aldrine, un autre cyclodiène. La dieldrine peut ensuite être métabolisée par hydrolyse ou oxydation enzymatique.

### **Mécanismes d'action**

Une intoxication aiguë par de la dieldrine provoque nausées, maux de tête, vomissement, convulsions et coma (en fonction de la dose). La dose létale chez l'Homme est comprise entre 1,5 et 5 g. Le système nerveux central est une cible majeure de la dieldrine qui semble inhiber la fonction de certains canaux ou récepteurs membranaires dont ceux du GABA (*Gamma AminoButyric Acid*) (Vale et coll., 2003 ; Zhao et coll., 2003 ; Kanthasamy et coll., 2005). L'inhibition du récepteur GABA-A provoque une hyperexcitabilité neuronale et notamment une entrée massive de  $Ca^{2+}$  au niveau des récepteurs glutamatergiques (Pomes et coll., 1994 ; Ikeda et coll., 1998 ; Vale et coll., 2003) (figure 23.12).

De nombreuses études ont été conduites pour déterminer si l'exposition chronique aux OC pouvait favoriser le développement d'une maladie de Parkinson comme le suggèrent les études analytiques. La dieldrine est sélectivement neurotoxique vis-à-vis des neurones dopaminergiques de la substance noire comparativement aux cellules GABAergiques de même localisation

(Sanchez-Ramos et coll., 1998 ; Kitazawa et coll., 2001) et elle potentialise les effets neurotoxiques du MPTP (Richardson et coll., 2006). Une exposition alimentaire à de basses concentrations de dieldrine provoque une diminution significative de 60 % des niveaux de dopamine dans le cerveau de colombes probablement par neurodégénérescence des neurones dopaminergiques (Heinz et coll., 1980). Cet effet a été reproduit sur des canards et des rats (Sharma et coll., 1976 ; Wagner et Greene, 1978). Cette diminution des concentrations intracellulaires de dopamine a été observée sur cellules dopaminergiques en culture (PC12) (Kitazawa et coll., 2001). À l'origine de la neurodégénérescence, l'un des mécanismes activés par les OC pourrait être une augmentation des concentrations cytoplasmiques de dopamine, qui a une action intrinsèque pro-oxydante. L'exposition de souris à de l'heptachlore augmente ainsi l'expression du transporteur de la dopamine (DAT qui favorise la ré-absorption du neurotransmetteur) et du transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2 qui permet l'accumulation dans les vésicules de sécrétion par transfert en provenance du cytoplasme) dans le striatum, tout en inhibant la fonction de ce dernier (avec pour conséquence une accumulation de dopamine cytoplasmique) (Baker et coll., 1991 ; Miller et coll., 1999 ; Purkerson-Parker et coll., 2001 ; Bloomquist et coll., 2002 ; Kirby et coll., 2002). Cette dérégulation pourrait provoquer une recapture cytoplasmique plus importante de dopamine par les terminaisons synaptiques et abolir le transfert vers les vésicules intracellulaires avec pour conséquence des niveaux de dopamine plus importants dans le cytoplasme. En l'absence de localisation vésiculaire, l'effet pro-oxydant de la dopamine pourrait alors endommager ces terminaisons. Tout comme l'heptachlore, la dieldrine est capable de perturber l'homéostasie de la dopamine en agissant sur le DAT (Richardson et coll., 2006 ; Hatcher et coll., 2007).

En plus d'une action sur la recapture de dopamine, les OC ont un effet sur le stress oxydant et la formation d'agrégats. Ils augmentent le stress oxydant dans des lignées cellulaires dopaminergiques (Chun et coll., 2001 ; Kitazawa et coll., 2001). D'un point de vue mécanistique, les OC inhibent le complexe 3 de la chaîne respiratoire et diminuent la production d'ATP (Kitazawa et coll., 2001 et 2003 ; Kanthasamy et coll., 2005 ; Hatcher et coll., 2007) ce qui avait été évoqué dès 1971 (Bergen, 1971). En plus de cet effet sur la mitochondrie et la production de DRO, la dieldrine stimule la formation de fibrilles d'alpha-synucléine et leur agrégation *in vitro* (Kitazawa et coll., 2001 ; Stedeford et coll., 2001 ; Uversky et coll., 2001 et 2002 ; Kanthasamy et coll., 2005) ainsi que l'accumulation de protéines ubiquitinées par inhibition à long terme des voies de dégradation, dépendantes du protéasome.

Les OC activent également l'apoptose des neurones dopaminergiques (Kanthasamy et coll., 2005). L'étude de Kitazawa de 2001 (Kitazawa et coll., 2001) montre que l'apoptose est associée à une libération de cytochrome C par la mitochondrie (PC12). Ce phénomène est inhibé par la surexpression

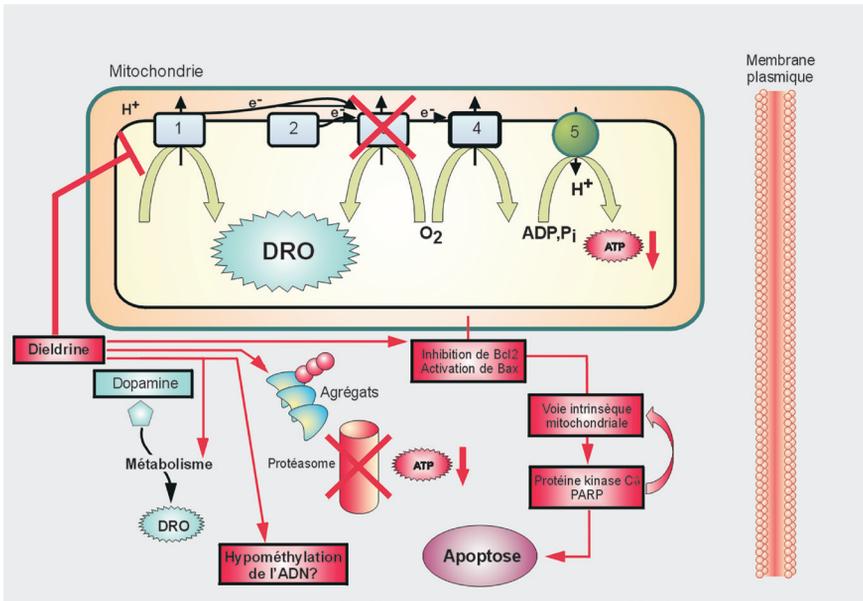
de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Plusieurs études démontrent également une activation de la caspase 3 (Chun et coll., 2001 ; Kitazawa et coll., 2003). Deux cibles de la caspase 3 (la poly-ADP ribose polymérase ou PARP et la protéine kinase C $\delta^{80}$ ) sont ainsi clivées en réponse à la dieldrine (Kitazawa et coll., 2003 et 2004). L'apoptose des cellules traitées est bloquée à la fois par des anti-oxydants, des inhibiteurs de la PKC $\delta$  et par un inhibiteur de la MAO, suggérant que la dopamine et son métabolisme sont impliqués dans la mort cellulaire (Kitazawa et coll., 2001 et 2003). Le rôle déterminant de la PKC $\delta$  est retrouvé dans l'apoptose induite par d'autres pesticides ou toxines (MMT, manganèse, MPP+). L'un des effets principaux de cette kinase serait d'amplifier la voie des caspases notamment la caspase 3 par un mécanisme encore non identifié (Anantharam et coll., 2002 ; Kanthasamy et coll., 2005). D'autres kinases ont depuis été identifiées dans les voies de signalisation activées par les OC comme les JNK, les MAPK ou la p110 kinase (Chun et coll., 2001 ; Shinomiya et Shinomiya, 2003). L'activation des MAPK dans l'étude de Shinomiya suggère une altération des processus de différenciation. Cette étude suggère toutefois que le DDT a un effet pro-apoptotique plus marqué que son métabolite le DDE, ce qui laisse sous-entendre que l'activité des enzymes métabolisant les pesticides (composante génétique individuelle) est importante à considérer (Shinomiya et Shinomiya, 2003).

Concernant les effets à long terme sur l'expression génique, une étude récente menée sur 86 individus sains, a montré que les taux de cinq OC (heptachlore epoxide, oxychlordane, trans-nonachlore, DDE et DDT) dans le sérum étaient inversement proportionnels à une hypométhylation générale de l'ADN (mesurée en utilisant les éléments Alu et Line-1) (Kim et coll., 2010). La méthylation de l'ADN régule l'expression des gènes et est associée à différents processus dont la cancérisation. L'intérêt de cette étude porte à la fois sur des échantillons humains, des doses de pesticides pertinentes, et l'identification d'une modification épigénétique qui pourrait affecter les neurones et conduire à des perturbations de l'expression de gènes.

En résumé, les organochlorés hydrophobes passent facilement la barrière BHE. La dieldrine est sélectivement neurotoxique vis-à-vis des neurones dopaminergiques de la substance noire. Le mécanisme d'action pourrait être une augmentation des niveaux de dopamine dans le cytoplasme et un effet pro-oxydant endommageant les terminaisons. L'heptachlore et la dieldrine perturbent l'homéostasie de la dopamine. Par ailleurs, une modification épigénétique (hypométhylation) pourrait affecter les neurones et conduire à des perturbations de l'expression de gènes.

---

80. Les autres isoformes ne sont pas touchées.



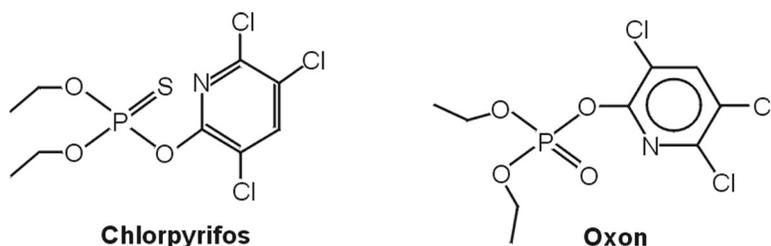
**Figure 23.12 : Schéma récapitulatif des effets cellulaires de la dieldrine**

La dieldrine stimule la production de dérivés réactifs de l'oxygène au niveau de la mitochondrie par inhibition du complexe 3 et par activation du métabolisme de la dopamine. La baisse de production d'ATP contribue probablement à l'accumulation d'agrégats par inhibition du protéasome. L'activation de la voie intrinsèque apoptotique a été décortiquée avec identification de cibles potentielles comme la protéine kinase C $\gamma$ . De faibles concentrations d'organochlorés seraient également susceptibles d'influencer la méthylation de l'ADN et l'expression des gènes. Aucun lien mécanistique sur ce dernier point n'a été établi avec la mort cellulaire des neurones dopaminergiques.

### Organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon, malathion, parathion)

Les organophosphorés (OPs) sont des insecticides qui ciblent l'acétylcholine estérase (AChE), enzyme exprimée dans le système nerveux central et périphérique, qui hydrolyse et inactive l'acétylcholine (figure 23.13). L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux périphérique, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives. L'acétylcholine se fixe sur deux types de récepteurs : les récepteurs nicotiniques (canaux cationiques provoquant en quelques millisecondes après activation par l'acétylcholine, une dépolarisation et une excitation) et les récepteurs muscariniques, couplés aux protéines G, plus lents, peuvent induire des réponses excitatrices ou inhibitrices. L'acétylcholine joue un rôle fondamental dans le développement du cerveau (Slotkin, 2004). L'acétylcholine est ainsi susceptible de favoriser la réplication

des précurseurs neuronaux, leur différenciation, la régulation de la synaptogenèse, de l'apoptose et des processus migratoires. Plusieurs polluants (par exemple : nicotine du tabac en exposition passive ou active) ont été caractérisés comme des perturbateurs du système cholinergique contribuant ainsi à des perturbations neuro-développementales. Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques (notamment celles menées chez des éleveurs de mouton utilisant les OPs pour éliminer les parasites<sup>81</sup>) suggèrent que l'exposition chronique à des faibles concentrations d'OPs conduit à l'apparition de déficits neurocomportementaux classés en trois catégories<sup>82</sup>.



**Figure 23.13 : Structure du chlorpyrifos et de son métabolite (oxon)**

### **Mécanismes d'action**

Peu d'études ont analysé l'influence des organophosphorés sur le développement d'une maladie de Parkinson. Ils seraient susceptibles de diminuer la recapture de la dopamine au niveau striatal (Karen et coll., 2001) ou de perturber la structure du cytosquelette par divers mécanismes (hyperphosphorylation, activation de la calpaïne). Par ailleurs, des effets communs à ceux d'autres pesticides ont été décrits comme le ciblage de certains complexes de la chaîne respiratoire (I et IV) de la mitochondrie. Par extrapolation, on peut poser l'hypothèse d'un effet sur la production d'ATP (Hargreaves, 2012).

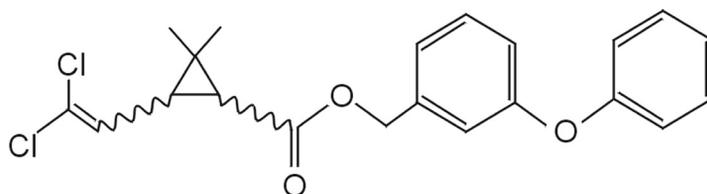
En résumé, bien que certains mécanismes puissent évoquer un impact des OP sur le système dopaminergique, leur implication dans le développement d'une maladie de Parkinson reste à démontrer.

### **Pyréthriinoïdes (perméthrine)**

Les pyréthriinoïdes sont des insecticides dérivés des pyréthrines de chrysanthème (figure 23.14).

81. Et utilisés en remplacement des organochlorés

82. Inhibition aiguë de l'AChE ; effets retardés de l'inhibition de l'AChE ou syndrome intermédiaire ; polyneuropathie retardée.



**Figure 23.14 : Structure de la perméthrine, un pyréthriinoïde**

Les intoxications aiguës sont rares chez l'Homme et provoquent vertiges, fatigues et maux de tête (coma dans les cas les plus sévères) (Bradberry et coll., 2005).

### **Mécanismes d'action**

La toxicité aiguë est principalement due au maintien de l'activation de canaux sodium voltage-dépendants, qui perturberait un très grand nombre de mécanismes de signalisation. Ainsi, les pyréthriinoïdes inhibent la signalisation GABAergique, modulent la transmission cholinergique, favorisent la libération de noradrénaline et agissent sur les canaux calciques et chlore. Tous ces effets pourraient être liés à leur liaison directe sur les canaux sodium voltage-dépendants (Ray et Fry, 2006). Deux classes de pyréthriinoïdes existent et ne présentent pas les mêmes propriétés vis-à-vis des canaux précités (Bjorling-Poulsen et coll., 2008).

Quelques études expérimentales suggèrent un rôle de la perméthrine dans le développement d'une maladie de Parkinson. Une administration régulière de perméthrine à des souris pendant 2 semaines (3 fois, 0,8 mg/kg) augmente la recapture de la dopamine de 30 % après le dernier traitement (Gillette et Bloomquist, 2003 ; Elwan et coll., 2006). Cet effet pourrait dépendre de la dose utilisée (diminution de la recapture à forte dose) (Karen et coll., 2001). L'implication du transporteur de la dopamine (DAT) n'a pourtant pas été clairement démontrée par les auteurs (et par d'autres études indépendantes) (Karen et coll., 2001 ; Bloomquist et coll., 2002 ; Pittman et coll., 2003 ; Nasuti et coll., 2007) comme évoqué pour l'action de l'heptachlore qui augmente son expression dans le striatum de souris C57BL exposées (Bloomquist et coll., 2002). De hautes concentrations de perméthrine favorisent la surexpression de GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) par les cellules gliales du striatum, témoin d'une neuro-inflammation (Pittman et coll., 2003). Des cultures cellulaires de neuroblastome (SH-SY5Y) exposées à diverses doses de pyréthriinoïdes (perméthrine, cyperméthrine, pyréthrine) ont permis de déterminer par la mesure des concentrations en ATP, les seuils de toxicité de ces molécules (cyperméthrine > perméthrine > pyréthrine) (Kakko et coll., 2004). Des expériences menées sur d'autres régions du cerveau (cortex) chez des rats exposés à la deltaméthrine ont montré des expressions anormalement prolongées des facteurs de transcription c-Fos et c-Jun (associées

préalablement à des processus neurodégénératifs) dépendantes de l'activité de récepteurs glutamatergiques (AMPA) (Wu et Liu 2003). La substance noire n'a pas été examinée dans cette étude.

En résumé, quelques travaux expérimentaux semblent en faveur du rôle de la perméthrine dans le développement d'une maladie de Parkinson en montrant une augmentation de la recapture de la dopamine à faibles doses.

### Chlorophénoxyherbicides (2,4-D)

Les chlorophénoxyherbicides sont utilisés pour contrôler les mauvaises herbes dans les cultures de céréales. En cas d'intoxication aiguë, les effets sont variables allant des convulsions au coma (Bradberry et coll., 2005).

#### ***Nature chimique de la molécule, métabolisme, passage de la barrière hémato-encéphalique***

Les chlorophénoxyherbicides comportent une partie carbonée aliphatique acide (COOH) et une partie aromatique substituée par des atomes de chlore (figure 23.15).

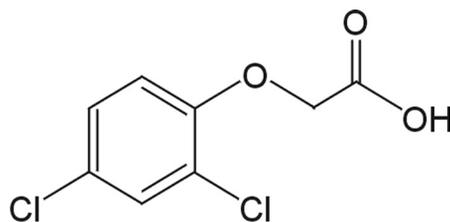


Figure 23.15 : Structure du 2,4-D

Les chlorophénoxyherbicides sont hydrolysés ou dissociés *in vivo*. La toxicité des composés semble dépendre principalement de la partie aliphatique acide. Ils lient l'albumine notamment ceux à chaînes longues et comportant une partie aromatique très substituée. Leur biodisponibilité est donc très variable en fonction de leur nature chimique. De faibles concentrations de chlorophénoxyherbicides sont retrouvées dans le cerveau de modèles animaux exposés à des doses inférieures à 100 mg/kg (Elo et Ylitalo, 1979). À ces doses, ils perturbent peu les membranes dont la BHE. À des doses supérieures (>250 mg/kg), la BHE subit des dommages réversibles et les chlorophénoxyherbicides sont retrouvés dans le cerveau (Hervonen et coll., 1982).

### **Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action des chlorophénoxyherbicides demeurent inconnus, ils seraient responsables d'une perturbation de l'intégrité des membranes cellulaires. Le 2,4-D est le chlorophénoxyherbicide le plus utilisé. *In vitro*, il perturbe fortement les membranes à des concentrations supérieures à 10 µM. Les chlorophénoxyherbicides perturbent les systèmes de transport membranaires notamment ceux du plexus choroïde responsables de la détoxification partielle de certains anions toxiques (métabolites de certains neurotransmetteurs). Des dérivés de la dopamine peuvent ainsi s'accumuler dans le SNC à la suite d'un traitement par le 2,4-D (Elo et MacDonald, 1989). Ceci va de pair avec les effets d'une injection de 2,4-D dans le striatum de rats qui provoque une diminution importante de l'activité locomotrice et des modifications des concentrations de plusieurs monoamines dans différentes parties du cerveau de rats. Les niveaux de dopamine mais aussi de certains récepteurs (D2) sont ainsi affectés avec des résultats variables en fonction du protocole d'exposition, de la durée et de la continuité du traitement (Bortolozzi et coll., 1999, 2001 et 2004). Ces effets pourraient être réversibles. Une co-exposition, 2,4-D et acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique, chez des rattes gestantes (entre 6 et 15 jours de gestation) entraîne des anomalies de développement du système dopaminergique et du comportement associé (Mohammad et St Omer, 1985). Il serait intéressant d'examiner les membranes mitochondriales de cellules dopaminergiques exposées au 2,4-D.

Le 2,4-D pourrait être à l'origine d'un stress oxydant (expérience menée *in vitro* sur des cellules granulaires de cervelet) comme l'attestent les baisses d'activité catalase et la diminution des concentrations de glutathion (Bongiovanni et coll., 2007).

Ces différents mécanismes (perturbation membranaire, stress oxydant) pourraient être à l'origine d'une apoptose des cellules dopaminergiques.

En résumé, le mécanisme d'action des chlorophénoxyherbicides demeure inexpliqué. Des anomalies de développement du système dopaminergique et du comportement associé ont été signalées après exposition chez des femelles (rat) gestantes. Les modifications au niveau des membranes mitochondriales de cellules dopaminergiques exposées au 2,4-D mériteraient d'être explorées.

## **Autres pathologies neurodégénératives et troubles du neurodéveloppement : lien avec les pesticides**

### **Organochlorés**

Tout comme pour la maladie de Parkinson, une augmentation de marqueurs du stress oxydant est observée dans les cerveaux post-mortem de patients atteints

de maladie d'Alzheimer. Dans la lignée de ces observations, des concentrations plus élevées de pp-DDT sont retrouvées dans les cerveaux post-mortem de patients (par opposition à des témoins) (Fleming et coll., 1994).

## Organophosphorés (OPs)

Comme indiqués préalablement (paragraphe Parkinson), les OPs ciblent l'acétylcholine estérase (AChE), enzyme exprimée dans le système nerveux central et périphérique, qui hydrolyse et inactive l'acétylcholine (celle-ci joue un rôle dans la mémoire, l'apprentissage, l'activité musculaire, le développement du cerveau et au niveau cellulaire, la réplication des précurseurs neuronaux, leur différenciation, la régulation de la synaptogenèse, de l'apoptose et des processus migratoires). L'exposition chronique à des faibles concentrations d'OPs conduit à l'apparition de trois types d'effets : intoxication aiguë de l'AChE (intoxication aiguë) ; effets retardés de l'inhibition de l'AChE ou syndrome intermédiaire ; poly-neuropathie retardée.

Dans le syndrome cholinergique, les OPs forment une liaison covalente avec le site actif de l'AChE (avec une sérine) et sont donc des inhibiteurs irréversibles de l'enzyme (Lauder et Schambra, 1999). La conséquence directe d'une exposition aux OPs est l'augmentation des concentrations d'acétylcholine dans la fente synaptique et la stimulation trop importante des récepteurs muscariniques et nicotiques. Une intoxication aiguë aux OPs conduit à un syndrome cholinergique avec, en fonction du degré d'empoisonnement, maux de tête, vomissements, confusion, ataxie, coma et blocage respiratoire. Ces manifestations cliniques n'apparaissent qu'au-delà d'un seuil d'inhibition de 70 %, laissant supposer des effets chroniques sous le seuil de détection.

Des effets retardés (OPIDN ou *OP-Induced Delayed Neuropathies*, voir Hargreaves, 2012) sont observés par atteinte d'une estérase particulière, la NTE (*Neuropathy Target Esterase*), enzyme principalement exprimée dans le système nerveux (Lotti, 1991 ; Johnson et Glynn, 1995 ; Lotti et Moretto, 2005). La période asymptotique qui suit l'intoxication, dure quelques jours à quelques semaines. Les symptômes peuvent être réversibles mais des séquelles potentielles (déficits moteurs) peuvent persister comme le suggèrent des études menées chez le rat (Pope et coll., 1992 ; Sanchez-Santed et coll., 2004). La NTE est impliquée dans le métabolisme phospholipidique (type phospholipase B). L'invalidation complète de NTE est létale. En revanche, les animaux présentant une invalidation restreinte à certaines zones du cerveau survivent et présentent des signes de neurodégénérescence (des résultats similaires se retrouvent chez la drosophile). Au niveau cellulaire, l'enzyme est ancrée au réticulum endoplasmique où elle forme un canal ionique dont la dérégulation de la fonction semble essentielle pour l'apparition des neuropathies. Elle pourrait également jouer un rôle dans l'hydrolyse de certains phospholipides dont la phosphatidylcholine (Hargreaves, 2012). Les études d'invalidation sur modèles cellulaires sont

quelque peu discordantes mais suggèrent un rôle potentiel de la NTE dans la différenciation neuronale. Hormis la NTE, d'autres marqueurs ont été identifiés dans les effets retardés de certains OPs : une hyperphosphorylation de certaines protéines du cytosquelette (par activation potentielle de la calmoduline kinase ou de ERK1/2) ce qui pourrait perturber la formation des neurites, l'activation de la calpaïne, une protéase dégradant certaines protéines des neurofilaments, et/ou une altération de l'activité de certaines protéines mitochondriales de la chaîne respiratoire (complexes I et IV).

Les OPs inhibent également à des degrés variables, la butyrylcholinestérase (ou cholinestérase plasmatique dont la mesure d'activité fournit facilement des données sur l'exposition, tout comme celle de l'AChE érythrocytaire).

Les OPs nécessitent pour la plupart une activation par remplacement de la fonction P=S par une fonction P=O (par exemple : le chlorpyrifos est métabolisé par le foie en chlorpyrifos oxon). Il existe une variabilité du métabolisme des OPs liée aux polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques notamment ceux de la paraoxonase 1 (PON1), une enzyme qui hydrolyse les métabolites actifs des OPs (Costa et coll., 2003). Le chlorpyrifos, tout comme l'ensemble des phosphorothioates (par exemple : diazinon), a ainsi peu d'activité en tant que tel, vis-à-vis de l'AChE. Il est soit activé en chlorpyrifos oxon principalement par les cytochromes P450 (CYP), le CYP2B6 (et dans une moindre mesure le CYP1A2) ; soit inactivé principalement par les CYP2C19 et 2C9 (Sams et coll., 2004).

Ces CYP font l'objet de polymorphismes et une forte activité des CYP2B6 et 1A2 associée à une faible activité de CYP2C19, pourrait donc résulter en une forte toxicité du chlorpyrifos. Si l'on considère l'ensemble des OPs, l'activité des CYP peut varier d'un composé à l'autre. Ainsi, le diazinon est métabolisé en diazoxon de manière équivalente par les CYP2B6 et 1A2 (Povey, 2010). Par ailleurs, le CYP3A4 bien que contribuant peu par unité enzymatique à l'activation du chlorpyrifos, est toutefois fortement exprimé dans le foie et pourrait à ce titre, être une enzyme majeure du métabolisme des OPs du fait de son niveau d'expression.

La paraoxonase 1 (PON1) est une enzyme plasmatique et hépatique, qui inactive les métabolites oxon (Furlong, 2007). Les animaux invalidés pour cette enzyme présentent une plus grande susceptibilité vis-à-vis des OPs. Il existe une forte variabilité interindividuelle chez l'Homme de l'activité plasmatique de PON1 (Geldmacher, 1998 ; Costa et coll., 2003) qui serait liée à des polymorphismes localisés dans la partie codante et non codante du gène. Parmi les polymorphismes plus importants, on recense :

- (C-108T) dans le promoteur qui détermine le niveau d'expression (régulation transcriptionnelle) (Brophy et coll., 2001) ;
- (Q192R) dans la partie codante.

Ces polymorphismes doivent être considérés avec précision pour l'ensemble des OPs. Ainsi, Davies et coll. rapportent que l'isoforme 192R a une activité plus basse vis-à-vis du diazoxon (métabolite du diazinon) que celle vis-à-vis du chlorpyrifos (Davies et coll., 1996). Ce résultat est toutefois controversé (O'Leary et coll., 2005 ; Mutch et coll., 2007 ; Richter et coll., 2009). L'utilisation de modèles animaux pour différencier l'importance des polymorphismes pourrait être délicate. Les souris KO pour PON1 perfusées avec soit PON1-192R, soit PON1-192Q présentent les mêmes métabolismes vis-à-vis du diazoxon. En revanche, l'isoforme R est plus protectrice vis-à-vis du chlorpyrifos (Li et coll., 2000). Ces résultats ont été confirmés depuis par expression transgénique de la PON1 humaine 192Q ou 192R sur souris humanisées (Cole et coll., 2005).

Le rôle de ces polymorphismes a été décortiqué chez la souris par l'utilisation d'animaux KO ou transgéniques vis-à-vis des deux isoformes humaines (sur un fond génétique PON1 KO). L'analyse transcriptomique (*Gene Set Analysis*) des cervelets de ces animaux (exposés entre les jours 4 et 21 après la naissance à des doses de chlorpyrifos comprises entre 0,35 et 0,50 mg/kg/jour) révèle une modification des fonctions cellulaires suivantes : fonctionnement mitochondrial, stress oxydant, neurotransmission, développement du système nerveux central. Différentes signatures géniques sont identifiées chez les souris R192 ou Q192. Enfin, l'activité de l'AChE est diminuée par ces expositions répétées chez la souris KO ou Q192 mais pas chez la souris sauvage ou R192 (qui hydrolyse mieux le chlorpyrifos oxon). L'ensemble de ces données suggère que des expositions chroniques aux OPs (ici le chlorpyrifos) n'affectent pas de manière similaire chaque individu (en fonction de son génotype) et sont susceptibles d'interférer avec des processus cellulaires essentiels à l'homéostasie neuronale (Cole et coll., 2011).

La régulation transcriptionnelle du gène PON1 est également dépendante de facteurs environnementaux dont les pesticides (Costa et coll., 2003 ; Hernandez et coll., 2003) et potentiellement les polyphénols de l'alimentation (Gouedard et coll., 2004). La détoxification des OPs dépend d'autres protéines dont les carboxyestérases, l'AChE, la BChE et les glutathion S-transférases (GST) (Povey et coll., 2007).

Concernant les anomalies du développement associées à l'exposition aux OPs, le chlorpyrifos est le plus utilisé pour caractériser les effets mécanistiques de cette famille de molécules. Avant son interdiction dans les produits domestiques et de jardinages aux États-Unis, des cas d'exposition supérieure à la normale ont été rapportés chez des femmes enceintes et des enfants. L'utilisation de modèles murins a permis de montrer que l'exposition prénatale ou néonatale au chlorpyrifos s'accompagne d'altérations des performances locomotrices ou cognitives (hyperactivité motrice, troubles des apprentissages et de la mémoire) (Ricceri et coll., 2003 ; Icenogle et coll., 2004 ; Ricceri et coll., 2006). À des concentrations comparables à

celles mesurées dans le méconium (premières selles de l'enfant), le chlorpyrifos induit des anomalies mitotiques, des signaux apoptotiques des cellules en culture du tube neural d'embryons de rat (Roy et coll., 1998).

Des marqueurs de stress oxydants sont également observés chez des travailleurs exposés (Ranjbar et coll., 2002). Ces données s'ajoutent à celles montrant qu'une exposition *in utero* (rats) provoque des déficits du nombre de cellules cérébrales, des projections neurales et de la communication synaptique (Qiao et coll., 2002, 2003a et b et 2004). La période de sensibilité concerne également le développement post-embryonnaire : la gliogenèse et la synaptogenèse ont lieu majoritairement dans les 2-3 premières semaines qui suivent la naissance chez le rat (équivalente à celle du développement néonatal chez l'Homme) (Moser, 2000 ; Levin et coll., 2001 ; Vidair, 2004). Pendant la période de différenciation sexuelle du cerveau, le chlorpyrifos perturbe l'expression des récepteurs sérotoninergiques et la connexion des neurones correspondants avec leurs cibles ce qui est à l'origine de symptômes évoquant un déficit en sérotonine.

Sur les cibles cellulaires du chlorpyrifos et de son métabolite, les anomalies provoquées par celui-ci au cours de la période prénatale sont parfois observées à des doses inférieures à celles nécessaires pour inactiver l'AChE (Qiao et coll., 2003 ; Ricceri et coll., 2003 et 2006 ; Icenogle et coll., 2004 ; Moreira et coll., 2010) suggérant un mécanisme d'action indépendant de l'AChE, passant par la protéine kinase A (Huff et coll., 1994 ; Ward et Mundy 1996 ; Song et coll., 1997 ; Garcia et coll., 2001 ; Olivier et coll., 2001 ; Schuh et coll., 2002 ; Zhang et coll., 2002), la protéine kinase C (Bomser et Casida, 2000 ; Bomser et coll., 2002), les facteurs de transcription c-fos, p53, AP-1, Sp1 et CREB (Crompton et coll., 2000 ; Garcia et coll., 2001 ; Schuh et coll., 2002 ; Dam et coll., 2003 ; Slotkin, 2004) ou certaines protéines du cytosquelette (tubuline). Une étude récente montre que sur des coupes de striatum en culture, un traitement par le chlorpyrifos (100 µM) stimule la phosphorylation de cibles de la PKA (DARPP-32 ou la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA du glutamate) et de la protéine tau. Le chlorpyrifos semble favoriser la libération de glutamate au niveau striatal ce qui pourrait contribuer au phénomène d'excitotoxicité (Torres-Altoro et coll., 2011). Les effets indépendants de l'AChE et dépendants de la voie PKA ont été retrouvés en utilisant des cultures de cellule (PC12). De manière intéressante, l'exposition de cellules différenciées réduit les activités adénylate cyclase (enzyme produisant l'AMPc, activateur de la PKA) après 2 jours de traitement mais augmente ces activités au-delà de 6 jours de traitement (en continu ou après 2 jours de traitement avec chlorpyrifos puis 4 jours sans traitement) (Adigun et coll., 2010a et b). Par ailleurs, certains effets du chlorpyrifos sont observés à des stades embryonnaires pour lesquels l'AChE n'est pas encore exprimée (Lauder et Schambra, 1999), dans des zones du cerveau exprimant très peu d'AChE (Whitney et coll., 1995) ou en utilisant des injections directes du

chlorpyrifos sans métabolisation hépatique ce qui renforce l'hypothèse d'un mécanisme indépendant n'impliquant pas le métabolite « oxon » (Campbell et coll., 1997 ; Dam et coll., 1998, 2000 et 2003 ; Johnson et coll., 1998 ; Levin et coll., 2001 ; Slotkin et coll., 2001 et 2002). Une étude transcriptomique (*Affymetrix Mouse Whole Genome*) récente réalisée sur des souris gestantes et exposées à différentes doses de chlorpyrifos pendant la période prénatale (2-15 mg/kg/jour, jours 6-17) révèle par ailleurs que les cibles géniques de ce pesticide sont parfois communes et parfois différentes chez la mère et chez le fœtus (détails de l'analyse GO Stat dans Moreira et coll., 2010). Les modifications d'expression génique sont d'ailleurs obtenues à des doses inférieures à la LOAEL dans cette étude suggérant un mécanisme d'action différent de celui impliquant un ciblage de l'AChE.

La glie pourrait être une cible du chlorpyrifos comme le montrent plusieurs études (Whitney et coll., 1995 ; Campbell et coll., 1997 ; Dam et coll., 1998 ; Monnet-Tschudi et coll., 2000 ; Garcia et coll., 2001 et 2002 ; Qiao et coll., 2001). Cette diversité des cibles des OPs suggère que deux composés d'une même famille pourraient activer des gènes communs mais aussi différentes catégories géniques conduisant ainsi à des manifestations pathologiques sensiblement différentes. Une étude transcriptomique utilisant le chlorpyrifos et le diazinon confirme cette hypothèse (Slotkin et coll., 2007, 2008a et b).

La neurotoxicité des OPs et de leurs métabolites pourrait être liée à l'activation de l'apoptose comme le montre une étude menée avec des neurones primaires de rat en culture. L'effet du chlorpyrifos, dans cet article, serait toujours indépendant de l'inhibition de l'AChE, et passerait par une activation des kinases ERK1/2 et p38. Toutefois, l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de cette voie suggère un tableau plus compliqué que ce que laisse sous-entendre leur activation commune par le chlorpyrifos et son métabolite le chlorpyrifos oxon. En effet, ERK1/2 semble exercer une action pro-apoptotique alors qu'à l'inverse, p38 semble protéger la cellule de la dégénérescence. Par ailleurs, seule une fraction des JNK (dans le noyau) est activée par le chlorpyrifos et contribue au phénomène d'apoptose par phosphorylation de c-Jun, un facteur de transcription (Caughlan et coll., 2004).

En résumé, l'implication des OP dans des dégénérescences neuronales et anomalies du développement semble plausible. L'exposition prénatale ou néonatale au chlorpyrifos conduit à l'altération des performances locomotrices ou cognitives dans des modèles murins. Le chlorpyrifos induit des anomalies mitotiques, des signaux apoptotiques des cellules en culture du tube neural d'embryons de rat. Les OP pourraient agir par différents mécanismes certains n'impliquant pas l'AChE. En effet, certains effets du chlorpyrifos sont observés à des stades embryonnaires pour lesquels l'AChE n'est pas encore exprimée. L'effet des métabolites « oxon » est également reconnu et le rôle des polymorphismes PON1 a été confirmé dans des modèles transgéniques.

## Carbamates et dithiocarbamates

Les carbamates ciblent l'AChE mais leur inhibition est réversible<sup>83</sup>. Ils conduisent à une stimulation cholinergique exacerbée mais qui ne dure que quelques minutes à quelques heures. Les symptômes d'intoxication aiguë diffèrent peu de ceux provoqués par les OPs chez les enfants. En revanche, l'hypotonie et les diarrhées ne sont pas retrouvées chez les adultes qui présentent d'autres signes cliniques comme une myosis (rétrécissement de la pupille) et des fasciculations (contractions spontanées, involontaires et irrégulières de faisceaux musculaires).

L'un des modes d'action couramment décrits pour les carbamates est une augmentation du stress oxydant (Gupta et coll., 2007). Le carbofuran provoque ainsi une augmentation de la peroxydation lipidique et une diminution des défenses anti-oxydantes dans des cerveaux de rats exposés. La physostigmine (alcaloïde inhibant l'AChE) inhibe la synthèse de l'ADN et augmente la peroxydation lipidique dans des cellules PC12 en différenciation (Slotkin et coll., 2007).

Les dithiocarbamates (EBDC) semblent perturber le transport vésiculaire du glutamate, l'un des neurotransmetteurs les plus importants dans le SNC (Vaccari et coll., 1999). L'exposition à certains EBDCs provoque par ailleurs des malformations fœtales chez l'animal rappelant une inhibition de la fonction thyroïdienne. Un faible hypothyroïdisme peut conduire à des déficits intellectuels détectables chez les enfants. L'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdes par l'ETU qui est un métabolite pourrait donc être un sujet de préoccupation (Doerge et Takazawa, 1990 ; Marinovich et coll., 1997). L'effet combiné du manèbe et du paraquat pourrait avoir des effets additifs sur cette fonction.

En résumé, l'impact des carbamates et dithiocarbamates sur le SNC paraît plausible par une augmentation du stress oxydant pour les premiers ou perturbation du transport vésiculaire du glutamate pour les seconds.

## Chlorophénoxyherbicides

Des défauts de myélinisation ou du développement du SNC accompagnés parfois d'anomalies comportementales ont été observés chez des poulets ou des rats en cas d'exposition pendant la période de développement (Duffard et coll., 1996 ; Bortolozzi et coll., 1999 et 2004 ; Ferri et coll., 2007).

Comme évoqué préalablement, le 2,4-D peut provoquer des perturbations au niveau des systèmes de transport membranaires et conduire à l'accumulation

d'anions toxiques dans le SNC. En plus de la dopamine, la sérotonine et les acides homovanilliques et 5-hydroxy-3-indolacétiques peuvent ainsi s'accumuler (Elo et MacDonald, 1989). D'autres perturbations au niveau de l'homéostasie des neurotransmetteurs peuvent survenir en cas d'exposition au 2,4-D. Celui-ci par analogie structurale avec l'acétyl-coA (précurseur ou impliqué dans la biogenèse de l'acétylcholine) pourrait ainsi inhiber la synthèse endogène d'acétylcholine (Bradberry et coll., 2000).

Le 2,4-D perturbe également la neuritogenèse *in vitro* par blocage de la polymérisation des microtubules (Rosso et coll., 2000) ou comme évoqué précédemment, entraîne une apoptose des cellules granulaires de cervelet et une inhibition de la fonction thyroïdienne.

En résumé, les chlorophénoxyherbicides (2,4-D) sont susceptibles d'agir au niveau des systèmes de transport membranaires, de l'homéostasie des neurotransmetteurs, de la neuritogenèse. Ils entraînent une apoptose des cellules granulaires de cervelet et une inhibition de la fonction thyroïdienne.

### **Pyréthrinoïdes**

Les jeunes rats sont 4 à 17 fois plus sensibles que les rats adultes à l'exposition des pyréthrinoïdes à hautes doses, probablement en raison d'un métabolisme de détoxification moins important (Cantalamessa, 1993 ; Sheets et coll., 1994 ; Sheets, 2000). Cette différence de sensibilité pourrait être également liée à un effet des pyréthrinoïdes sur des canaux sodium voltage-dépendant dont les isoformes sont différents chez le jeune et l'adulte (Shafer et coll., 2005). Ces canaux présentent des mutations (responsables d'épilepsie) qui pourraient expliquer des différences interindividuelles (Meisler et coll., 2001). Les effets des pyréthrinoïdes se rapprochent de ceux de la phénytoïne, un anti-convulsant qui bloque les canaux sodiques (Adams et coll., 1990). Des souris exposées en période postnatale (J10 à 16) à la phénytoïne ont une activité motrice plus importante et un défaut d'apprentissage. La densité des récepteurs muscariniques est modifiée chez ces animaux (Eriksson et Nordberg 1990 ; Eriksson et Fredriksson 1991 ; Malaviya et coll., 1993 ; Ahlbom et coll., 1994 ; Talts et coll., 1998a et b ; Aziz et coll., 2001). Dans ce contexte, d'autres études ont montré des changements de comportements sexuels (Lazarini et coll., 2001), d'apprentissage (Moniz et coll., 1990), d'activité motrice et de perméabilité de la BHE. De manière intéressante, des souris exposées à la perméthrine avant accouplement, présentent une descendance déficiente pour certaines fonctions comportementales (réflexe, nage...) (Farg et coll., 2006). Certains pyréthrinoïdes perturbent la neuritogenèse *in vitro* (PC12) à des concentrations micromolaires toutefois inférieures à celles provoquant une neurotoxicité chez l'adulte (Tran et coll., 2006).

En résumé, l'impact des pyréthriinoïdes (perméthrine) sur le SNC et en particulier en période de développement est suggéré.

## Troubles cognitifs et de l'humeur : lien avec les pesticides

La sérotonine (5HT) est un neurotransmetteur qui joue un rôle fondamental au niveau central dans le contrôle de l'appétit et de l'humeur. Les dérégulations du système sérotoninergique ont été associées à différentes pathologies comme les dépressions ou les dérèglements de l'appétit qui représentent des problématiques majeures en santé publique. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent un lien entre exposition à certains types de pesticides et ces pathologies.

### Organophosphorés

Les organophosphorés (OPs) ont, à ce titre, fait l'objet d'une attention particulière et au début des années 2000, des études expérimentales démontrent que l'exposition de modèles animaux (principalement des rats) à du chlorpyrifos modifie de manière significative, l'expression des récepteurs sérotoninergiques (5HTR) sur différentes cibles (Aldridge et coll., 2003). Plusieurs études récentes ont précisé ces observations.

Ainsi, l'exposition de rats Sprague-Dawley à des doses non toxiques de chlorpyrifos (5 mg/kg/jour, dose inférieure à celles nécessaires pour cibler l'acétylcholine estérase–AChE) pendant la période postnatale (entre le 11<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jour suivant la naissance, PN11-14) et sacrifiés à PN45 montre que cet OP perturbe modérément (variation maximum de 30 %) l'expression de plusieurs 5HTR et du transporteur sérotoninergiques (5HTT) dans certaines régions (mésencéphale, tronc cérébral, hippocampe). Les effets observés sont pour la plupart, des augmentations. Une perturbation de la signalisation des 5HTR est également observée (baisse de l'activation des adénylates cyclases couplées aux récepteurs) avec un effet plus prononcé chez les mâles. Bien que modérés, ces effets (liés à une exposition pendant une période sensible du développement, la période périnatale) pourraient être à l'origine de troubles de l'appétit ou de l'humeur pendant la vie adolescente ou adulte (Aldridge et coll., 2005a). Ainsi, la même équipe dans la continuité de cette étude, montre que des doses de 1 mg/kg/jour de chlorpyrifos pendant une période plus précoce (PN1-4) conduisent à des déficits comportementaux (modèles de dépression) chez l'adulte associés traditionnellement aux voies sérotoninergiques (l'utilisation d'un inhibiteur de récepteur 5HT<sub>2</sub>, la kétansérine, confirme cette présomption) (Aldridge et coll., 2005b). Sur le plan mécanistique, cette même équipe démontre que les périodes prénatales et postnatales sont des fenêtres d'exposition critique avec une augmentation du métabolisme de la sérotonine qui semble plus spécifiquement affectée que d'autres neurotransmetteurs comme

la dopamine (Aldridge et coll., 2005c). L'effet du chlorpyrifos ne doit toutefois pas être généralisé à tous les OPs et soulève de ce fait, des questions quant aux conséquences d'une exposition à des mélanges d'OPs sur ce système sérotoninergique. Ainsi, en fonction de la molécule utilisée, Slotkin et coll. (2008c) montrent que deux OP différents (chlorpyrifos et diazinon) augmentent tous deux l'expression de la tryptophane hydroxylase (enzyme qui limite la synthèse de sérotonine) à des degrés variés et diminuent l'expression des transporteurs sur un modèle cellulaire de phéochromocytome de rat (PC12) (Slotkin et coll., 2008c). Cependant, leurs effets sont opposés en ce qui concerne les récepteurs (augmentés par le chlorpyrifos et diminués par le diazinon). Ces études sont particulièrement intéressantes car réalisées à des doses inférieures au seuil d'inhibition de l'AChE ou de celles qui conduisent à des défauts de croissance (seuil toxique). Elles suggèrent ainsi un mécanisme indépendant de l'AChE, cible traditionnelle évoquée sur le plan mécanistique, des OP. Certaines de ces études réalisées à hautes doses retrouvent toutefois des effets similaires à celles réalisées à plus basse dose (Moreno et coll., 2008).

En résumé, l'impact des OP (chlorpyrifos) sur le développement de troubles de l'appétit ou de l'humeur à l'adolescence ou l'âge adulte après une exposition pendant la vie fœtale est suggéré. Le mécanisme d'action serait une perturbation du système sérotoninergique indépendante de l'AChE.

## Organochlorés

Les effets différentiels des OP (précédemment présentés) peuvent être étendus à d'autres catégories de pesticides comme les organochlorés (désormais interdits). Sur le modèle de lignée cellulaire PC12, la dieldrine exerce un effet inducteur sur l'enzyme de synthèse (tryptophane hydroxylase) et agit tout comme le diazinon (OP) en diminuant l'expression des récepteurs (Slotkin et coll., 2008c). L'utilisation de modèles animaux a permis de montrer un effet de certains OC sur le système sérotoninergique (Cabaleiro et coll., 2008) : une exposition *in utero* et pendant la lactation à de l'endosulfan (0,6 ou 6 mg/kg), chez des rats mâles (Sprague-Dawley) sacrifiés à différentes périodes (PND15, 30 et 60), montre une augmentation spécifique des niveaux de sérotonine (entre 25 et 40 %) sans modification des niveaux de dopamine et de noradrénaline. Tout comme les OPs, les effets dépendent du type de pesticide et ne peuvent être généralisés à une classe particulière. Ainsi, une autre étude utilisant le méthoxychlore montre des effets contrastés en fonction de la localisation cérébrale quant à la quantité de 5HT (Lafuente et coll., 2008).

En résumé, l'impact des OC sur le système sérotoninergique est dépendante du type de molécule. Après exposition *in utero* et pendant la lactation à l'endosulfan, une augmentation de sérotonine est observée chez des rats mâles.

## Roténone

L'augmentation des niveaux de sérotonine au niveau cérébral pourrait apparaître paradoxale dans la mise en place de pathologies associées à des dérégulations du système sérotoninergique mais il faut garder en mémoire que les dérégulations sont associées à la fois à des perturbations de l'expression des membres du système sérotoninergique (enzymes du métabolisme, récepteurs, transporteurs) mais aussi à leur localisation et à celle de la sérotonine (vésicules, cytoplasme, fente synaptique). Ainsi, une étude utilisant la roténone, traditionnellement utilisée dans le cadre des modèles induits de Parkinson, révèle que celle-ci peut également exercer une cytotoxicité sur des neurones sérotoninergiques (Ren et Feng, 2007). Sur le plan mécanistique, la roténone agit comme la colchicine, un agent dépolymérisant les microtubules ce qui a pour conséquence une accumulation de vésicules dans les neurones sérotoninergiques. L'hypothèse des auteurs de l'étude pour expliquer le lien entre accumulation vésiculaire et mort cellulaire, serait le passage de la sérotonine dans le cytoplasme. Son excès de concentration vésiculaire augmenterait le gradient vésiculo-cytoplasmique, ce qui entraînerait une fuite vers le cytoplasme. Ce passage conduirait à une augmentation du catabolisme de la sérotonine qui produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO) à l'origine de la mort cellulaire.

En résumé, la perturbation du système sérotoninergique pourrait également être impliquée dans l'effet de la roténone sur le SNC.

**En conclusion**, les pathologies du système nerveux central ou périphérique ont été identifiées et étudiées bien avant l'apparition des pesticides. Ceux-ci sont toutefois suspectés de favoriser l'apparition de certaines d'entre elles notamment la maladie de Parkinson et certains défauts neurocomportementaux. En effet, en plus de l'apport majeur des études épidémiologiques, un certain nombre de ces substances présente des propriétés compatibles avec un rôle incident dans le développement de ces pathologies. À titre d'exemple, de nombreux pesticides ciblent la mitochondrie et semblent en mesure de provoquer à la fois une augmentation de la concentration de dérivés réactifs de l'oxygène et une baisse de production d'ATP qui est fondamental pour la survie des neurones. Compte tenu des caractéristiques particulières des cellules dopaminergiques vis-à-vis du stress oxydant, des modèles de voies de signalisation peuvent ainsi être proposés pour expliquer les rôles potentiels des pesticides dans le développement de la maladie de Parkinson.

Les études expérimentales menées avec des modèles cellulaires ou animaux posent pour la plupart, des problèmes récurrents comme celui des hautes concentrations et des courtes périodes de traitement, très différentes des conditions d'exposition chez l'Homme (tout comme la voie d'exposition). À

titre d'exemple, la plupart des études menées sur des modèles animaux murins, utilisent des concentrations de pesticides proches de 1 mg/kg sur de courtes périodes alors que les valeurs de référence pour la population humaine sont beaucoup plus basses (par exemple : dose journalière maximale tolérée, 5 µg/kg) et généralement respectées (WHO, 2008) même chez les agriculteurs exposés (<1 µg/kg/j ; Lee et coll., 2009).

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, les rares protocoles utilisant les voies d'exposition les plus classiques chez l'Homme (derme, système respiratoire) n'ont pas permis de démontrer un effet sur la substance noire (Rojo et coll., 2007). Des études menées à l'aide d'échantillons humains ont toutefois permis de montrer que de basses concentrations sanguines de pesticides pouvaient être associées à une hypométhylation de l'ADN (et avoir un effet potentiel sur l'expression des gènes) (Kim et coll., 2010). Ces nouvelles données posent le problème de la transmission de l'information entre générations et ce, pour l'ensemble des tissus de l'organisme dont le système nerveux. Il est également possible que les pesticides puissent avoir un effet très différent à hautes et basses concentrations (effet type courbe en U) comme cela a été démontré pour d'autres perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A, posant la question de la légitimité d'un grand nombre d'études expérimentales. Néanmoins, pour une pathologie comme la maladie de Parkinson, l'identification de marqueurs du stress oxydant dans la substance noire d'individus (post-mortem) légitime quelque peu les modèles de voies de signalisation activées par des pesticides comme le paraquat.

En plus des concentrations, le temps et la période d'exposition sont des paramètres également importants à prendre en compte dans les analyses. Il est fortement probable que chez un patient développant une maladie de Parkinson, la substance noire ait été agressée à différentes périodes du développement de l'individu conduisant à une sensibilisation progressive du tissu et à sa dégénérescence (*the multi-hit hypothesis*, Barlow et coll., 2007). Cette hypothèse cadre bien avec le mode d'exposition des travailleurs agricoles qui sont exposés la plupart du temps à la fois à plusieurs produits et à intervalles réguliers. On peut ainsi imaginer que certaines cellules présentent des signes d'apoptose « inachevée » (abortose), préambule aux développements pathologiques marqués par les manifestations phénotypiques. La fenêtre d'exposition est un paramètre important à considérer notamment pour les jeunes organismes (embryon, fœtus, jeune enfant en tenant compte du rôle de la barrière placentaire) qui seraient potentiellement plus sensibles car en cours de développement. Toutefois, cette notion peut être modulée car, par exemple dans le cadre d'une intoxication aiguë aux organophosphates, la protéine cible (acétylcholine estérase) est plus rapidement re-synthétisée chez les plus jeunes individus qui seraient donc capables de récupérer plus vite. Ce constat reste compatible avec des effets chroniques plus néfastes (Thiruchelvam et coll., 2002).

Comme évoqué précédemment dans le cadre de l'exposition des travailleurs agricoles, les études utilisant des expositions multiples sont particulièrement intéressantes à considérer (exemple du manèbe et du paraquat) et sont encore rares (Bjorling-Poulsen et coll., 2008 ; Thiruchelvam et coll., 2000). Au-delà des mélanges n'impliquant que des pesticides, l'étude de l'influence d'autres polluants environnementaux voire même de médicaments (ciblant par exemple les voies de l'inflammation compte tenu des données évoquées sur les cellules gliales ou perturbant des processus importants comme le transport membranaire) sur l'action de ces pesticides semble également judicieuse notamment quand ceux-ci sont des xénobiotiques persistants (cas des *PolyChlorinated Biphenyls* ou PCBs dans la maladie de Parkinson).

Par ailleurs, les pesticides pourraient agir indirectement sur le système nerveux. À titre d'exemple, le produit de dégradation des EBDC, l'éthylène-thiourée (ETU), est un inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdes qui joue un rôle important dans la mise en place du système nerveux et de son homéostasie (Doerge et Takazawa 1990 ; Marinovich et coll., 1997). De nombreux pesticides lient, par ailleurs, plusieurs récepteurs nucléaires (récepteurs aux œstrogènes, aux androgènes, PXR, CAR) qui modulent l'expression de métabolismes endogènes ou de xénobiotiques. Ce phénomène de perturbation endocrinienne pourrait conduire à une augmentation de la concentration de certains neurotoxiques (non pesticides) d'origine naturelle (dont ceux de la dopamine) ou anthropique (Le Couteur et coll., 1999). Dans le même registre, des études récentes suggèrent que certains pesticides (organophosphorés, roténone, pyréthriinoïdes, organochlorés, paraquat) modifient les concentrations de sérotonine qui joue un rôle important dans la régulation de l'humeur.

Enfin, les pesticides pourraient constituer des marqueurs d'autres expositions à des neurotoxiques. De nombreux pesticides sont par exemple, dissous dans des solvants qui pourraient exercer une neurotoxicité. Par ailleurs, certains auteurs montrent que des neurotoxines (comme l'époxomicine d'origine microbienne) induisent des syndromes parkinsoniens chez le rat par inhibition du système de dégradation dépendant du protéasome (McNaught et coll., 2004 ; Caldwell et coll., 2009). Néanmoins, ces effets ne se retrouvent pas avec tous les inhibiteurs du protéasome (Kordower et coll., 2006).

Les nombreuses données produites par les premières études expérimentales sur l'effet des pesticides à hautes doses ont permis d'identifier un certain nombre de mécanismes d'action de ces composés qui semblent compatibles avec les données physiopathologiques des maladies auxquelles ils sont associés par les études épidémiologiques. Il faut désormais encourager également les études sur de longues périodes utilisant des mélanges à basses concentrations ciblant une ou plusieurs voies de signalisation pour renforcer ces premières hypothèses mécanistiques et identifier des marqueurs précoces des pathologies dans un but préventif. Les modèles animaux représentent des outils attractifs pour mener

ces études d'autant qu'ils permettent d'analyser plus facilement les interactions entre génétique et environnement. Le rôle de certains gènes dans le développement de pathologies comme la maladie de Parkinson (par exemple : PINK1, Parkine, DJ-1), renforce d'ailleurs certains modèles d'action des pesticides de par la convergence de certains mécanismes d'action (par exemple : dysfonctionnement mitochondrial). Le rôle des polymorphismes des enzymes du métabolisme pourrait être non négligeable (par exemple : paraoxonase 1). À l'heure actuelle, aucune étude expérimentale menée sur les pesticides n'a toutefois permis de retrouver sur les modèles animaux utilisés toutes les caractéristiques de la maladie de Parkinson (Cicchetti et coll., 2009). Compte tenu également des divergences entre Homme et animaux, les modèles cellulaires de par leur facilité d'action, seront donc toujours des outils complémentaires importants dans ces études.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS J, VORHEES CV, MIDDAUGH LD. Developmental neurotoxicity of anticonvulsants: human and animal evidence on phenytoin. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12** : 203-214
- ADIGUN AA, RYDE IT, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Organophosphate exposure during a critical developmental stage reprograms adenylyl cyclase signaling in PC12 cells. *Brain Res* 2010a, **1329** : 36-44
- ADIGUN AA, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Disparate developmental neurotoxicants converge on the cyclic AMP signaling cascade, revealed by transcriptional profiles in vitro and in vivo. *Brain Res* 2010b, **1316** : 1-16
- AHLBOM J, FREDRIKSSON A, ERIKSSON P. Neonatal exposure to a type-I pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behaviour in neonatal and adult mice. *Brain Res* 1994, **645** : 318-324
- AHMADI FA, GRAMMATOPOULOS TN, POCZOBUTT AM, JONES SM, SNELL LD, et coll. Dopamine selectively sensitizes dopaminergic neurons to rotenone-induced apoptosis. *Neurochem Res* 2008, **33** : 886-901
- AHMADI FA, LINSEMAN DA, GRAMMATOPOULOS TN, JONES SM, BOUCHARD RJ, et coll. The pesticide rotenone induces caspase-3-mediated apoptosis in ventral mesencephalic dopaminergic neurons. *J Neurochem* 2003, **87** : 914-921
- ALAM M, SCHMIDT WJ. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res* 2002, **136** : 317-324
- ALDRIDGE JE, LEVIN ED, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. *Environ Health Perspect* 2005a, **113** : 527-531

ALDRIDGE JE, MEYER A, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos: pharmacotherapy of preterm labor and an environmental neurotoxicant converge on serotonergic systems in neonatal rat brain regions. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005b, **203** : 132-144

ALDRIDGE JE, MEYER A, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environ Health Perspect* 2005c, **113** : 1027-1031

ALDRIDGE JE, SEIDLER FJ, MEYER A, THILLAI I, SLOTKIN TA. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: effects during different critical periods. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1736-1743

ANANTHARAM V, KITAZAWA M, WAGNER J, KAUL S, KANTHASAMY AG. Caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta is essential for oxidative stress-mediated dopaminergic cell death after exposure to methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *J Neurosci* 2002, **22** : 1738-1751

ANDRES-MATEOSE E, MEJIAS R, SASAKI M, LI X, LIN BM, et coll. Unexpected lack of hypersensitivity in LRRK2 knock-out mice to MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). *J Neurosci* 2009, **29** : 15846-15850

ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNAN MA, KAWACHI I, COLDITZ GA, et coll. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol* 2001, **50** : 56-63

AZIZ MH, AGRAWAL AK, ADHAMI VM, SHUKLA Y, SETH PK. Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14-GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neurosci Lett* 2001, **300** : 161-165

BACHURIN SO, SHEVTZOVA EP, LERMONTOVA NN, SERKOVA TP, RAMSAY RR. The effect of dithiocarbamates on neurotoxic action of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) and on mitochondrial respiration chain. *Neurotoxicology* 1996, **17** : 897-903

BAGETTA G, CORASANITI MT, IANNONE M, NISTICO G, STEPHENSON JD. Production of limbic motor seizures and brain damage by systemic and intracerebral injections of paraquat in rats. *Pharmacol Toxicol* 1992, **71** : 443-448

BAKER DB, LOO S, BARKER J. Evaluation of human exposure to the heptachlor epoxide contamination of milk in Hawaii. *Hawaii Med J* 1991, **50** : 108-112, 118

BANERJEE BD, SETH V, AHMED RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001, **16** : 1-40

BARLOW BK, CORY-SLECHTA DA, RICHFIELD EK, THIRUCHELVAM M. The gestational environment and Parkinson's disease: evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder. *Reprod Toxicol* 2007, **23** : 457-470

BARLOW BK, LEE DW, CORY-SLECHTA DA, OPANASHUK LA. Modulation of antioxidant defense systems by the environmental pesticide maneb in dopaminergic cells. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 63-75

BARLOW BK, THIRUCHELVAM MJ, BENNICI L, CORY-SLECHTA DA, BALLATORI N, et coll. Increased synaptosomal dopamine content and brain concentration of paraquat produced by selective dithiocarbamates. *J Neurochem* 2003, **85** : 1075-1086

- BARTELS AL, KORTEKAAS R, BART J, WILLEMSSEN AT, DE KLERK OL, et coll. Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2009, **30** :1818-1824
- BARTLETT RM, HOLDEN JE, NICKLES RJ, MURALI D, BARBEE DL, et coll. Paraquat is excluded by the blood brain barrier in rhesus macaque: An in vivo pet study. *Brain Res* 2009, **1259** : 74-79
- BARTLETT RM, MURALI D, NICKLES RJ, BARNHART TE, HOLDEN JE, et coll. Assessment of Fetal Brain Uptake of Paraquat In Utero Using In Vivo PET/CT Imaging. *Toxicol Sci* 2011, **122** : 551-556
- BASHKATOVA V, ALAM M, VANIN A, SCHMIDT WJ. Chronic administration of rotenone increases levels of nitric oxide and lipid peroxidation products in rat brain. *Exp Neurol* 2004, **186** : 235-241
- BERGEN WG. The in vitro effect of dieldrin on respiration of rat liver mitochondria. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971, **136** : 732-735
- BETARBET R, SHERER TB, DI MONTE DA, GREENAMYRE JT. Mechanistic approaches to Parkinson's disease pathogenesis. *Brain Pathol* 2002, **12** : 499-510
- BETARBET R, SHERER TB, MACKENZIE G, GARCIA-OSUNA M, PANOV AV, et coll. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000, **3** : 1301-1306
- BHARATH S, HSU M, KAUR D, RAJAGOPALAN S, ANDERSEN JK. Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2002, **64** : 1037-1048
- BJORLING-POULSEN M, ANDERSEN HR, GRANDJEAN P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health* 2008, **7** : 50
- BLOOMQUIST JR, BARLOW RL, GILLETTE JS, LI W, KIRBY ML. Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic nerve pathways. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 537-544
- BOMSER J, CASIDA JE. Activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK 44/42) by chlorpyrifos oxon in Chinese hamster ovary cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2000, **14** : 346-353
- BOMSER JA, QUISTAD GB, CASIDA JE. Chlorpyrifos oxon potentiates diacylglycerol-induced extracellular signal-regulated kinase (ERK 44/42) activation, possibly by diacylglycerol lipase inhibition. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, **178** : 29-36
- BONGIOVANNI B, DE LORENZI P, FERRI A, KONJUH C, RASSETTO M, et coll. Melatonin decreases the oxidative stress produced by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rat cerebellar granule cells. *Neurotox Res* 2007, **11** : 93-99
- BORTOLOZZI A, EVANGELISTA DE DUFFARD AM, DAJAS F, DUFFARD R, SILVEIRA R. Intracerebral administration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induces behavioral and neurochemical alterations in the rat brain. *Neurotoxicology* 2001, **22** : 221-232
- BORTOLOZZI AA, DUFFARD RO, EVANGELISTA DE DUFFARD AM. Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 451-465

- BORTOLOZZI AA, EVANGELISTA DE DUFFARD AM, DUFFARD RO, ANTONELLI MC. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain. *Neurotoxicol Teratol* 2004, **26** : 599-605
- BOWER JH, MARAGANORE DM, PETERSON BJ, MCDONNELL SK, AHLKOG JE, et coll. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology* 2003, **60** : 1610-1615
- BRADBERRY SM, CAGE SA, PROUDFOOT AT, VALE JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 2005, **24** : 93-106
- BRADBERRY SM, WATT BE, PROUDFOOT AT, VALE JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000, **38** : 111-122
- BROOKS AI, CHADWICK CA, GELBARD HA, CORY-SLECHTA DA, FEDEROFF HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999, **823** : 1-10
- BROPHY VH, HASTINGS MD, CLENDENNING JB, RICHTER RJ, JARVIK GP, et coll. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 77-84
- CABALEIRO T, CARIDE A, ROMERO A, LAFUENTE A. Effects of in utero and lactational exposure to endosulfan in prefrontal cortex of male rats. *Toxicol Lett* 2008, **176** : 58-67
- CABONI P, SHERER TB, ZHANG N, TAYLOR G, NA HM, et coll. Rotenone, deguelin, their metabolites, and the rat model of Parkinson's disease. *Chem Res Toxicol* 2004, **17** : 1540-1548
- CALDWELL KA, TUCCI ML, ARMAGOST J, HODGES TW, CHEN J, et coll. Investigating bacterial sources of toxicity as an environmental contributor to dopaminergic neurodegeneration. *PLoS One* 2009, **4** : e7227
- CALO M, IANNONE M, PASSAFARO M, NISTICO G. Selective vulnerability of hippocampal CA3 neurones after microinfusion of paraquat into the rat substantia nigra or into the ventral tegmental area. *J Comp Pathol* 1990, **103** : 73-78
- CAMPBELL CG, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Res Bull* 1997, **43** : 179-189
- CANET-AVILES RM, WILSON MA, MILLER DW, AHMAD R, MCLENDON C, et coll. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 9103-9108
- CANTALAMESSA F. Acute toxicity of two pyrethroids, permethrin, and cypermethrin in neonatal and adult rats. *Arch Toxicol* 1993, **67** : 510-513
- CASAREJOS MJ, MENENDEZ J, SOLANO RM, RODRIGUEZ-NAVARRO JA, GARCIA DE YEBENES J, et coll. Susceptibility to rotenone is increased in neurons from parkin null mice and is reduced by minocycline. *J Neurochem* 2006, **97** : 934-946
- CASTELLO PR, DRECHSEL DA, PATEL M. Mitochondria are a major source of paraquat-induced reactive oxygen species production in the brain. *J Biol Chem* 2007, **282** : 14186-14193

CAUGHLAN A, NEWHOUSE K, NAMGUNG U, XIA Z. Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases. *Toxicol Sci* 2004, **78** : 125-134

CERSOSIMO MG, KOLLER WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 2006, **27** : 340-346

CHAN MP, MORISAWA S, NAKAYAMA A, KAWAMOTO Y, SUGIMOTO M, et coll. A physiologically based pharmacokinetic model for endosulfan in the male Sprague-Dawley rats. *Environ Toxicol* 2006a, **21** : 464-478

CHAN MP, MORISAWA S, NAKAYAMA A, KAWAMOTO Y, YONEDA M. Development of an in vitro blood-brain barrier model to study the effects of endosulfan on the permeability of tight junctions and a comparative study of the cytotoxic effects of endosulfan on rat and human glial and neuronal cell cultures. *Environ Toxicol* 2006, **21** : 223-235

CHANYACHUKUL T, YOOVATHAWORN K, THONGSAARD W, CHONGTHAMMAKUN S, NAVASUMRIT P, et coll. Attenuation of paraquat-induced motor behavior and neurochemical disturbances by L-valine in vivo. *Toxicol Lett* 2004, **150** : 259-269

CHIBA-FALEK O, NUSSBAUM RL. Effect of allelic variation at the NACP-Rep1 repeat upstream of the alpha-synuclein gene (SNCA) on transcription in a cell culture luciferase reporter system. *Hum Mol Genet* 2001, **10** : 3101-3109

CHOI HS, AN JJ, KIM SY, LEE SH, KIM DW, et coll. PEP-1-SOD fusion protein efficiently protects against paraquat-induced dopaminergic neuron damage in a Parkinson disease mouse model. *Free Radic Biol Med* 2006, **41** : 1058-1068

CHOI WS, KRUSE SE, PALMITER RD, XIA Z. Mitochondrial complex I inhibition is not required for dopaminergic neuron death induced by rotenone, MPP+, or paraquat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, **105** : 15136-15141

CHOU AP, MAIDMENT N, KLINTENBERG R, CASIDA JE, LI S, et coll. Ziram causes dopaminergic cell damage by inhibiting E1 ligase of the proteasome. *J Biol Chem* 2008, **283** : 34696-34703

CHUN HS, GIBSON GE, DEGIORGIO LA, ZHANG H, KIDD VJ, et coll. Dopaminergic cell death induced by MPP(+), oxidant and specific neurotoxins shares the common molecular mechanism. *J Neurochem* 2001, **76** : 1010-1021

CICCHETTI F, DROUIN-OUELLET J, GROSS RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol Sci* 2009, **30** : 475-483

CICCHETTI F, LAPOINTE N, ROBERGE-TREMBLAY A, SAINT-PIERRE M, JIMENEZ L, et coll. Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. *Neurobiol Dis* 2005, **20** : 360-371

CLAYTON R, CLARK JB, SHARPE M. Cytochrome c release from rat brain mitochondria is proportional to the mitochondrial functional deficit: implications for apoptosis and neurodegenerative disease. *J Neurochem* 2005, **92** : 840-849

COCHEME HM, MURPHY MP. Complex I is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat. *J Biol Chem* 2008, **283** : 1786-1798

COLE TB, WALTER BJ, SHIH DM, TWARD AD, LUSIS AJ, et coll. Toxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos oxon in a transgenic mouse model of the human paraoxonase (PON1) Q192R polymorphism. *Pharmacogenet Genomics* 2005, **15** : 589-598

COLE TB, BEYER RP, BAMMLER TK, PARK SS, FARIN FM, et coll. Repeated Developmental Exposure of Mice to Chlorpyrifos Oxon Is Associated with Paraoxonase 1 (PON1)-Modulated Effects on Cerebellar Gene Expression. *Toxicol Sci* 2011, **123** : 155-169

CORASANITI MT, STRONGOLI MC, ROTIROTI D, BAGETTA G, NISTICO G. Paraquat: a useful tool for the in vivo study of mechanisms of neuronal cell death. *Pharmacol Toxicol* 1998, **83** : 1-7

CORRIGAN FM, MURRAY L, WYATT CL, SHORE RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998, **150** : 339-342

CORRIGAN FM, WIENBURG CL, SHORE RF, DANIEL SE, MANN D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A* 2000, **59** : 229-234

CORY-SLECHTA DA, THIRUCHELVAM M, RICHFIELD EK, BARLOW BK, BROOKS AI. Developmental pesticide exposures and the Parkinson's disease phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005, **73** : 136-139

COSTA LG, RICHTER RJ, LI WF, COLE T, GUIZZETTI M, et coll. Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers* 2003, **8** : 1-12

COULOM H, BIRMAN S. Chronic exposure to rotenone models sporadic Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. *J Neurosci* 2004, **24** : 10993-10998

CRISTOVAO AC, CHOI DH, BALTAZAR G, BEAL MF, KIM YS. The role of NADPH oxidase 1-derived reactive oxygen species in paraquat-mediated dopaminergic cell death. *Antioxid Redox Signal* 2009, **11** : 2105-2118

CRUMPTON TL, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation. *Brain Res* 2000, **857** : 87-98

DAM K, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Res Dev Brain Res* 2000, **121** : 179-187

DAM K, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: delayed targeting of DNA synthesis after repeated administration. *Brain Res Dev Brain Res* 1998, **108** : 39-45

DAM K, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Transcriptional biomarkers distinguish between vulnerable periods for developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: Implications for toxicogenomics. *Brain Res Bull* 2003, **59** : 261-265

DAUER W, KHOLODILOV N, VILA M, TRILLAT AC, GOODCHILD R, et coll. Resistance of alpha -synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 14524-14529

DAVIES HG, RICHTER RJ, KEIFER M, BROOMFIELD CA, SOWALLA J, et coll. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 1996, **14** : 334-336

DEBBARH I, MOORE N. A simple method for the determination of ethylene-thiourea (ETU) in biological samples. *J Anal Toxicol* 2002, **26** : 216-221

DENG H, JANKOVIC J, GUO Y, XIE W, LE W. Small interfering RNA targeting the PINK1 induces apoptosis in dopaminergic cells SH-SY5Y. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **337** : 1133-1138

DI MONTE DA, LAVASANI M, MANNING-BOG AB. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 487-502

DOERGE DR, TAKAZAWA RS. Mechanism of thyroid peroxidase inhibition by ethylene-thiourea. *Chem Res Toxicol* 1990, **3** : 98-101

DOMICO LM, ZEEVALK GD, BERNARD LP, COOPER KR. Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology* 2006, **27** : 816-825

DRECHSEL DA, PATEL M. Differential contribution of the mitochondrial respiratory chain complexes to reactive oxygen species production by redox cycling agents implicated in parkinsonism. *Toxicol Sci* 2009, **112** : 427-434

DROZDIK M, BIALECKA M, MYSLIWIEC K, HONCZARENKO K, STANKIEWICZ J, SYCH Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003, **13** : 259-263

DUFFARD R, GARCIA G, ROSSO S, BORTOLOZZI A, MADARIAGA M, et coll. Central nervous system myelin deficit in rats exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid throughout lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 691-696

DUTHEIL F, BEAUNE P, LORIOT MA. Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain. *Biochimie* 2008, **90** : 426-436

DUTHEIL F, BEAUNE P, TZOURIO C, LORIOT MA, ELBAZ A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010, **67** : 739-45

ELBAZ A, LEVECQUE C, CLAVEL J, VIDAL JS, RICHARD F, et coll. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **55** : 430-434

ELBAZ A, MOISAN F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008, **21** : 454-460

ELO HA, MACDONALD E. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on biogenic amines and their acidic metabolites in brain and cerebrospinal fluid of rats. *Arch Toxicol* 1989, **63** : 127-130

ELO HA, YLITALO P. Distribution of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in male rats: evidence for the involvement of the central nervous system in their toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979, **51** : 439-446

ELWAN MA, RICHARDSON JR, GUILLOT TS, CAUDLE WM, MILLER GW. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, **211** : 188-197

ERIKSSON P, FREDRIKSSON A. Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **108** : 78-85

ERIKSSON P, NORDBERG A. Effects of two pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on subpopulations of muscarinic and nicotinic receptors in the neonatal mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **102** : 456-463

FARAG AT, GODA NF, MANSEE AH, SHAABAN NA. Effects of permethrin given before mating on the behavior of F1-generation in mice. *Neurotoxicology* 2006, **27** : 421-428

FEI Q, ETHELL DW. Maneb potentiates paraquat neurotoxicity by inducing key Bcl-2 family members. *J Neurochem* 2008, **105** : 2091-2097

FERNAGUT PO, HUTSON CB, FLEMING SM, TETREAUT NA, SALCEDO J, et coll. Behavioral and histopathological consequences of paraquat intoxication in mice: effects of alpha-synuclein over-expression. *Synapse* 2007, **61** : 991-1001

FERRANTE RJ, SCHULZ JB, KOWALL NW, BEAL MF. Systemic administration of rotenone produces selective damage in the striatum and globus pallidus, but not in the substantia nigra. *Brain Res* 1997, **753** : 157-162

FERRAZ HB, BERTOLUCCI PH, PEREIRA JS, LIMA JG, ANDRADE LA. Chronic exposure to the fungicide manebe may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology* 1988, **38** : 550-553

FERRI A, DUFFARD R, DE DUFFARD AM. Selective oxidative stress in brain areas of neonate rats exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid through mother's milk. *Drug Chem Toxicol* 2007, **30** : 17-30

FITSANAKIS VA, AMARNATH V, MOORE JT, MONTINE KS, ZHANG J, et coll. Catalysis of catechol oxidation by metal-dithiocarbamate complexes in pesticides. *Free Radic Biol Med* 2002, **33** : 1714-1723

FLEMING L, MANN JB, BEAN J, BRIGGLE T, SANCHEZ-RAMOS JR. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol* 1994, **36** : 100-103

FOLEY P, RIEDERER P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000, **247** (suppl 2) : II82-II94

FURLONG CE. Genetic variability in the cytochrome P450-paraoxonase 1 (PON1) pathway for detoxication of organophosphorus compounds. *J Biochem Mol Toxicol* 2007, **21** : 197-205

GAO HM, HONG JS, ZHANG W, LIU B. Distinct role for microglia in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2002, **22** : 782-790

GAO HM, LIU B, HONG JS. Critical role for microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2003, **23** : 6181-6187

GARCIA SJ, SEIDLER FJ, CRUMPTON TL, SLOTKIN TA. Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells. *Brain Res* 2001, **891** : 54-68

GARCIA SJ, SEIDLER FJ, QIAO D, SLOTKIN TA. Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein. *Brain Res Dev Brain Res* 2002, **133** : 151-161

GELDMACHER DS. Stimulus characteristics determine processing approach on random array letter-cancellation tasks. *Brain Cogn* 1998, **36** : 346-354

GHERSI-EGEA JF, LIVERTOUX MH, MINN A, PERRIN R, SIEST G. Enzyme mediated superoxide radical formation initiated by exogenous molecules in rat brain preparations. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **110** : 107-117

GILLETTE JS, BLOOMQUIST JR. Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003, **192** : 287-293

GIMENEZ-CASSINA A, LIM F, CERRATO T, PALOMO GM, DIAZ-NIDO J. Mitochondrial hexokinase II promotes neuronal survival and acts downstream of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2009, **284** : 3001-3011

GONZALEZ-POLO R, NISO-SANTANO M, MORAN JM, ORTIZ-ORTIZ MA, BRAVO-SAN PEDRO JM, et coll. Silencing DJ-1 reveals its contribution in paraquat-induced autophagy. *J Neurochem* 2009, **109** : 889-898

GONZALEZ-POLO RA, NISO-SANTANO M, ORTIZ-ORTIZ MA, GOMEZ-MARTIN A, MORAN JM, et coll. Inhibition of paraquat-induced autophagy accelerates the apoptotic cell death in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicol Sci* 2007, **97** : 448-458

GONZALEZ-POLO RA, RODRIGUEZ-MARTIN A, MORAN JM, NISO M, SOLER G, et coll. Paraquat-induced apoptotic cell death in cerebellar granule cells. *Brain Res* 2004, **1011** : 170-176

GOUEDARD C, BAROUKI R, MOREL Y. Dietary polyphenols increase paraoxonase 1 gene expression by an aryl hydrocarbon receptor-dependent mechanism. *Mol Cell Biol* 2004, **24** : 5209-5222

GREENAMYRE JT, MACKENZIE G, PENG TI, STEPHANS SE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp* 1999, **66** : 85-97

GREENAMYRE JT, SHERER TB, BETARBET R, PANOV AV. Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2001, **52** : 135-141

GRUNDEMANN J, SCHLAUDRAFF F, HAECKEL O, LISS B. Elevated alpha-synuclein mRNA levels in individual UV-laser-microdissected dopaminergic substantia nigra neurons in idiopathic Parkinson's disease. *Nucleic Acids Res* 2008, **36** : e38

GUPTA A, AGARWAL R, SHUKLA GS. Functional impairment of blood-brain barrier following pesticide exposure during early development in rats. *Hum Exp Toxicol* 1999, **18** : 174-179

GUPTA RC, MILATOVIC S, DETTBARN WD, ASCHNER M, MILATOVIC D. Neuronal oxidative injury and dendritic damage induced by carbofuran: protection by memantine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, **219** : 97-105

GUPTA SP, PATEL S, YADAV S, SINGH AK, SINGH S, et coll. Involvement of nitric oxide in maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: is there any link with lipid peroxidation? *Neurochem Res* 2010, **35** : 1206-1213

HAQUE ME, THOMAS KJ, D'SOUZA C, CALLAGHAN S, KITADA T, et coll. Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, **105** : 1716-1721

HARGREAVES AJ. Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. *Adv Exp Med Biol* 2012, **724** : 189-204

HARTMANN A, HUNOT S, MICHEL PP, MURIEL MP, VYAS S, et coll. Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 2875-2880

HATCHER JM, PENNELL KD, MILLER GW. Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2008, **29**(6) : 322-329

HATCHER JM, RICHARDSON JR, GUILLOT TS, MCCORMACK AL, DI MONTE DA, et coll. Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol* 2007, **204** : 619-630

HE Y, IMAM SZ, DONG Z, JANKOVIC J, ALI SF, et coll. Role of nitric oxide in rotenone-induced nigro-striatal injury. *J Neurochem* 2003, **86** : 1338-1345

HEATH PR, SHAW PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002, **26**(4): 438-458

HEINZ GH, HILL EF, CONTRERA JF. Dopamine and norepinephrine depletion in ring doves fed DDE, dieldrin, and Aroclor 1254. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980, **53** : 75-82

HERNANDEZ AF, MACKNESS B, RODRIGO L, LOPEZ O, PLA A, et coll. Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure. *Hum Exp Toxicol* 2003, **22** : 565-574

HERVONEN H, ELO HA, YLITALO P. Blood-brain barrier damage by 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid herbicide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982, **65** : 23-31

HOCHMAN A, STERNIN H, GORODIN S, KORSMEYER S, ZIV I, et coll. Enhanced oxidative stress and altered antioxidants in brains of Bcl-2-deficient mice. *J Neurochem* 1998, **71** : 741-748

HOOGENRAAD TU. Dithiocarbamates and Parkinson's disease. *Lancet* 1988, **1** : 767

HOROWITZ MP, GREENAMYRE JT. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: the importance of animal modeling. *Clin Pharmacol Ther* 2010, **88** : 467-474

HUFF RA, CORCORAN JJ, ANDERSON JK, ABOU-DONIA MB. Chlorpyrifos oxon binds directly to muscarinic receptors and inhibits cAMP accumulation in rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **269** : 329-335

IANNONE M, CIRIOLO MR, ROTILIO G, NISTICO G. Intra-nigral infusion of Cu-free superoxide dismutase prevents paraquat-induced behavioural stimulation and ECoG epileptogenic discharges in rats. *Neuropharmacology* 1991, **30** : 893-898

ICENOGLÉ LM, CHRISTOPHER NC, BLACKWELDER WP, CALDWELL DP, QIAO D, et coll. Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation. *Neurotoxicol Teratol* 2004, **26** : 95-101

IKEDA T, NAGATA K, SHONO T, NARAHASHI T. Dieldrin and picrotoxinin modulation of GABA(A) receptor single channels. *Neuroreport* 1998, **9** : 3189-3195

JOHNSON DE, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Early biochemical detection of delayed neurotoxicity resulting from developmental exposure to chlorpyrifos. *Brain Res Bull* 1998, **45** : 143-147

JOHNSON MK, GLYNN P. Neuropathy target esterase (NTE) and organophosphorus-induced delayed polyneuropathy (OPIDP): recent advances. *Toxicol Lett* 1995, **82-83** : 459-463

KAKKO I, TOIMELA T, TAHTI H. The toxicity of pyrethroid compounds in neural cell cultures studied with total ATP, mitochondrial enzyme activity and microscopic photomicrographing. *Environ Toxicol Pharmacol* 2004, **15** : 95-102

KANG MJ, GIL SJ, KOH HC. Paraquat induces alternation of the dopamine catabolic pathways and glutathione levels in the substantia nigra of mice. *Toxicol Lett* 2009, **188** : 148-152

KANTHASAMY AG, KITAZAWA M, KANTHASAMY A, ANANTHARAM V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology* 2005, **26** : 701-719

KAREN DJ, LI W, HARP PR, GILLETTE JS, BLOOMQUIST JR. Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2001, **22** : 811-817

KIM KY, KIM DS, LEE SK, LEE IK, KANG JH, et coll. Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 370-374

KIM RH, SMITH PD, ALEYASIN H, HAYLEY S, MOUNT MP, et coll. Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 5215-5220

KIM S, HWANG J, LEE WH, HWANG DY, SUK K. Role of protein kinase Cdelta in paraquat-induced glial cell death. *J Neurosci Res* 2008, **86** : 2062-2070

KING TD, JOPE RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 protects cells from intrinsic but not extrinsic oxidative stress. *Neuroreport* 2005, **16** : 597-601

KIRBY ML, BARLOW RL, BLOOMQUIST JR. Selective effects of cyclodiene insecticides on dopamine release in mammalian synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, **181** : 89-92

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY A, KANTHASAMY AG. Dieldrin promotes proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase and apoptosis in dopaminergic cells: protective effect of mitochondrial anti-apoptotic protein Bcl-2. *Neurotoxicology* 2004, **25** : 589-598

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG. Dieldrin induces apoptosis by promoting caspase-3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta in dopaminergic cells: relevance to oxidative stress and dopaminergic degeneration. *Neuroscience* 2003, **119** : 945-964

KITAZAWA M, ANANTHARAM V, KANTHASAMY AG. Dieldrin-induced oxidative stress and neurochemical changes contribute to apoptotic cell death in dopaminergic cells. *Free Radic Biol Med* 2001, **31** : 1473-1485

KLINTWORTH H, NEWHOUSE K, LI T, CHOI WS, FAIGLE R, et coll. Activation of c-Jun N-terminal protein kinase is a common mechanism underlying paraquat- and rotenone-induced dopaminergic cell apoptosis. *Toxicol Sci* 2007, **97** : 149-162

KORDOWER JH, KANAAN NM, CHU Y, SURESH BABU R, STANSELL J 3RD, et coll. Failure of proteasome inhibitor administration to provide a model of Parkinson's disease in rats and monkeys. *Ann Neurol* 2006, **60** : 264-268

KROEMER G, BLOMGREN K. Mitochondrial cell death control in familial Parkinson disease. *PLoS Biol* 2007, **5** : e206

LAFUENTE A, CABALEIRO T, CARIDE A, ESQUIFINO AI. Toxic effects of methoxychlor administered subcutaneously on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in adult rats. *Food Chem Toxicol* 2008, **46** : 1570-1575

LANGSTON JW, BALLARD P, TETRUD JW, IRWIN I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983, **219** : 979-980

LAUDER JM, SCHAMBRA UB. Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environ Health Perspect* 1999, **107** (suppl 1) : 65-69

LAVARA-CULEBRAS E, PARICIO N. Drosophila DJ-1 mutants are sensitive to oxidative stress and show reduced lifespan and motor deficits. *Gene* 2007, **400** : 158-165

LAZARINI CA, FLORIO JC, LEMONICA IP, BERNARDI MM. Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 2001, **23** : 665-673

LECOUTEUR DG, MCLEAN AJ, TAYLOR MC, WOODHAM BL, BOARD PG. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 1999, **53** : 122-130

LEE CG, TANG K, CHEUNG YB, WONG LP, TAN C et coll. MDR1, the blood-brain barrier transporter, is associated with Parkinson's disease in ethnic Chinese. *J Med Genet* 2004, **41** : e60

LEE JH, LEE DH, LEE HS, CHOI JS, KIM KW, et coll. Deguelin inhibits human hepatocellular carcinoma by antiangiogenesis and apoptosis. *Oncol Rep* 2008, **20** : 129-134

LEVIN ED, ADDY N, NAKAJIMA A, CHRISTOPHER NC, SEIDLER FJ, et coll. Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats. *Brain Res Dev Brain Res* 2001, **130** : 83-89

LI J, SPLETTER ML, JOHNSON DA, WRIGHT LS, SVENDSEN CN, et coll. Rotenone-induced caspase 9/3-independent and -dependent cell death in undifferentiated and differentiated human neural stem cells. *J Neurochem* 2005, **92** : 462-476

- LI WF, COSTA LG, RICHTER RJ, HAGEN T, SHIH DM, et coll. Catalytic efficiency determines the in-vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 767-779
- LI X, SUN AY. Paraquat induced activation of transcription factor AP-1 and apoptosis in PC12 cells. *J Neural Transm* 1999, **106** : 1-21
- LIM ML, MERCER LD, NAGLEY P, BEART PM. Rotenone and MPP+ preferentially redistribute apoptosis-inducing factor in apoptotic dopamine neurons. *Neuroreport* 2007, **18** : 307-312
- LING Z, CHANG QA, TONG CW, LEURGANS SE, LIPTON JW, et coll. Rotenone potentiates dopamine neuron loss in animals exposed to lipopolysaccharide prenatally. *Exp Neurol* 2004, **190** : 373-383
- LIU Y, ZHAO H, LI H, KALYANARAMAN B, NICOLOSI AC, et coll. Mitochondrial sources of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circ Res* 2003, **93** : 573-580
- LOTTI M, MORETTO A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* 2005, **24** : 37-49
- LOTTI M. The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Crit Rev Toxicol* 1991, **21** : 465-487
- LUNDTVIG D, LINDERSSON E, JENSEN PH. Pathogenic effects of alpha-synuclein aggregation. *Brain Res Mol Brain Res* 2005, **134** : 3-17
- MALAVIYA M, HUSAIN R, SETH PK. Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat. *Vet Hum Toxicol* 1993, **35** : 119-122
- MANNING-BOG AB, MCCORMACK AL, LI J, UVERSKY VN, FINK AL, et coll. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002, **277** : 1641-1644
- MANNING-BOG AB, MCCORMACK AL, PURISAI MG, BOLIN LM, DI MONTE DA. Alpha-synuclein overexpression protects against paraquat-induced neurodegeneration. *J Neurosci* 2003, **23** : 3095-3099
- MARINOVICH M, GUIZZETTI M, GHILARDI F, VIVIANI B, CORSINI E, et coll. Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. *Arch Toxicol* 1997, **71** : 508-512
- MCCORMACK AL, ATIENZA JG, LANGSTON JW, DI MONTE DA. Decreased susceptibility to oxidative stress underlies the resistance of specific dopaminergic cell populations to paraquat-induced degeneration. *Neuroscience* 2006, **141** : 929-937
- MCCORMACK AL, DI MONTE DA. Effects of L-dopa and other amino acids against paraquat-induced nigrostriatal degeneration. *J Neurochem* 2003, **85** : 82-86
- MCCORMACK AL, THIRUCHELVAM M, MANNING-BOG AB, THIFFAULT C, LANGSTON JW, et coll. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002, **10** : 119-127

MCGREW DM, IRWIN I, LANGSTON JW. Ethylenebisdithiocarbamate enhances MPTP-induced striatal dopamine depletion in mice. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 309-312

MCNAUGHT KS, PERL DP, BROWNELL AL, OLANOW CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004, **56** : 149-162

MCNAUGHTKS, SHASHIDHARAN P, PERL DP, JENNER P, OLANOW CW. Aggresome-related biogenesis of Lewy bodies. *Eur J Neurosci* 2002, **16** : 2136-2148

MECO G, BONIFATI V, VANACORE N, FABRIZIO E. Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). *Scand J Work Environ Health* 1994, **20** : 301-305

MEISLER MH, KEARNEY J, OTTMAN R, ESCAYG A. Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet* 2001, **35** : 567-588

MENZIES FM, YENISETTI SC, MIN KT. Roles of Drosophila DJ-1 in survival of dopaminergic neurons and oxidative stress. *Curr Biol* 2005, **15** : 1578-1582

MEULENER M, WHITWORTH AJ, ARMSTRONG-GOLD CE, RIZZU P, HEUTINK P, et coll. Drosophila DJ-1 mutants are selectively sensitive to environmental toxins associated with Parkinson's disease. *Curr Biol* 2005, **15** : 1572-1577

MILLER DW, HAGUE SM, CLARIMON J, BAPTISTA M, GWINN-HARDY K, et coll. Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with SNCA locus triplication. *Neurology* 2004, **62** : 1835-1838

MILLER GW, ERICKSON JD, PEREZ JT, PENLAND SN, MASH DC, et coll. Immunochemical analysis of vesicular monoamine transporter (VMAT2) protein in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1999a, **156** : 138-148

MILLER GW, KIRBY ML, LEVEY AI, BLOOMQUIST JR. Heptachlor alters expression and function of dopamine transporters. *Neurotoxicology* 1999b, **20** : 631-637

MILLER RL, SUN GY, SUN AY. Cytotoxicity of paraquat in microglial cells: Involvement of PKCdelta- and ERK1/2-dependent NADPH oxidase. *Brain Res* 2007, **1167** : 129-139

MINELLI A, CONTE C, GROTTIELLI S, BELLEZZA I, EMILIANI C, et coll. Cyclo(His-Pro) up-regulates heme oxygenase 1 via activation of Nrf2-ARE signalling. *J Neurochem* 2009, **111** : 956-966

MOHAMMAD FK, ST OMER VE. Developing rat brain monoamine levels following in utero exposure to a mixture of 2,4-dichlorophenoxyacetic and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acids. *Toxicol Lett* 1985, **29** : 215-223

MONIZ AC, BERNARDI MM, SOUZA-SPINOSA HS, PALERMO-NETO J. Effects of exposure to a pyrethroid insecticide during lactation on the behavior of infant and adult rats. *Braz J Med Biol Res* 1990, **23** : 45-48

MONNET-TSCHUDI F, ZURICH MG, SCHILTER B, COSTA LG, HONEGGER P. Maturation-dependent effects of chlorpyrifos and parathion and their oxygen analogs on acetylcholinesterase and neuronal and glial markers in aggregating brain cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000, **165** : 175-183

- MOREIRA EG, YU X, ROBINSON JF, GRIFFITH W, HONG SW, et coll. Toxicogenomic profiling in maternal and fetal rodent brains following gestational exposure to chlorpyrifos. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010, **245** : 310-325
- MORENO M, CANADAS F, CARDONA D, SUNOL C, CAMPA L, et coll. Long-term monoamine changes in the striatum and nucleus accumbens after acute chlorpyrifos exposure. *Toxicol Lett* 2008, **176** : 162-167
- MORETTO A, COLOSIO C. Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2011, **32** : 383-391
- MOSER VC. Dose-response and time-course of neurobehavioral changes following oral chlorpyrifos in rats of different ages. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 713-723
- MURRAY RE, GIBSON JE. Paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974, **27** : 283-291
- MUTCH E, DALY AK, WILLIAMS FM. The Relationship between PON1 phenotype and PON1-192 genotype in detoxification of three oxons by human liver. *Drug Metab Dispos* 2007, **35** : 315-320
- NARENDRA D, KANE LA, HAUSER DN, FEARNLEY IM, YOULE RJ. p62/SQSTM1 is required for Parkin-induced mitochondrial clustering but not mitophagy; VDAC1 is dispensable for both. *Autophagy* 2010a, **6** : 1090-1106
- NARENDRA D, TANAKA A, SUEN DF, YOULE RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008, **183** : 795-803
- NARENDRA DP, JIN SM, TANAKA A, SUEN DF, GAUTIER CA, et coll. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 2010b, **8** : e1000298
- NARENDRA DP, YOULE RJ. Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control. *Antioxid Redox Signal* 2011, **14** : 1929-1938
- NASUTI C, GABBIANELLI R, FALCIONI ML, DI STEFANO A, SOZIO P, et coll. Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology* 2007, **229** : 194-205
- NAYLOR JL, WIDDOWSON PS, SIMPSON MG, FARNWORTH M, ELLIS MK, et coll. Further evidence that the blood/brain barrier impedes paraquat entry into the brain. *Hum Exp Toxicol* 1995, **14** : 587-594
- NEWHOUSE K, HSUAN SL, CHANG SH, CAI B, WANG Y, et coll. Rotenone-induced apoptosis is mediated by p38 and JNK MAP kinases in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Toxicol Sci* 2004, **79** : 137-146
- NICKLAS WJ, SAPORITO M, BASMA A, GELLER HM, HEIKKILA RE. Mitochondrial mechanisms of neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 28-36
- NISO-SANTANO M, GONZALEZ-POLO RA, BRAVO-SAN PEDRO JM, GOMEZ-SANCHEZ R, LASTRES-BECKER I, et coll. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis. *Free Radic Biol Med* 2010, **48** : 1370-1381

NISO-SANTANO M, MORAN JM, GARCIA-RUBIO L, GOMEZ-MARTIN A, GONZALEZ-POLO RA, et coll. Low concentrations of paraquat induces early activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2, protein kinase B, and c-Jun N-terminal kinase 1/2 pathways: role of c-Jun N-terminal kinase in paraquat-induced cell death. *Toxicol Sci* 2006, **92** : 507-515

NORRIS EH, URYU K, LEIGHT S, GIASSON BI, TROJANOWSKI JQ, et coll. Pesticide exposure exacerbates alpha-synucleinopathy in an A53T transgenic mouse model. *Am J Pathol* 2007, **170** : 658-666

O'LEARY KA, EDWARDS RJ, TOWN MM, BOOBIS AR. Genetic and other sources of variation in the activity of serum paraoxonase/diazoxonase in humans: consequences for risk from exposure to diazinon. *Pharmacogenet Genomics* 2005, **15** : 51-60

OLIVIER K, JR., LIU J, POPE C. Inhibition of forskolin-stimulated cAMP formation in vitro by paraoxon and chlorpyrifos oxon in cortical slices from neonatal, juvenile, and adult rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2001, **15** : 263-269

OSAKADA F, HASHINO A, KUME T, KATSUKI H, KANEKO S, et coll. Alpha-tocotrienol provides the most potent neuroprotection among vitamin E analogs on cultured striatal neurons. *Neuropharmacology* 2004, **47** : 904-915

OSAKADA F, HASHINO A, KUME T, KATSUKI H, KANEKO S, et coll. Neuroprotective effects of alpha-tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures. *Eur J Pharmacol* 2003, **465** : 15-22

OSSOWSKA K, WARDAS J, KUTER K, NOWAK P, DABROWSKA J, et coll. Influence of paraquat on dopaminergic transporter in the rat brain. *Pharmacol Rep* 2005a, **57** : 330-335

OSSOWSKA K, WARDAS J, SMIALOWSKA M, KUTER K, LENDA T, et coll. A slowly developing dysfunction of dopaminergic nigrostriatal neurons induced by long-term paraquat administration in rats: an animal model of preclinical stages of Parkinson's disease? *Eur J Neurosci* 2005b, **22** : 1294-1304

PALACINO JJ, SAGI D, GOLDBERG MS, KRAUSS S, MOTZ C, et coll. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *J Biol Chem* 2004, **279** : 18614-18622

PEI W, LIOU AK, CHEN J. Two caspase-mediated apoptotic pathways induced by rotenone toxicity in cortical neuronal cells. *FASEB J* 2003, **17** : 520-522

PENG J, MAO XO, STEVENSON FF, HSU M, ANDERSEN JK. The herbicide paraquat induces dopaminergic nigral apoptosis through sustained activation of the JNK pathway. *J Biol Chem* 2004, **279** : 32626-32632

PITTMAN JT, DODD CA, KLEIN BG. Immunohistochemical changes in the mouse striatum induced by the pyrethroid insecticide permethrin. *Int J Toxicol* 2003, **22** : 359-370

POMES A, RODRIGUEZ-FARRE E, SUNOL C. Disruption of GABA-dependent chloride flux by cyclodienes and hexachlorocyclohexanes in primary cultures of cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **271** : 1616-1623

POPE CN, CHAKRABORTI TK, CHAPMAN ML, FARRAR JD. Long-term neurochemical and behavioral effects induced by acute chlorpyrifos treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **42** : 251-256

POVEY AC, JURY F, DIPPNALL WM, SMITH AE, THOMSON S, et coll. GST CYP and PON1 polymorphisms in farmers attributing ill health to organophosphate-containing sheep dip. *Biomarkers* 2007, **12** : 188-202

POVEY AC. Gene-environmental interactions and organophosphate toxicity. *Toxicology* 2010, **278** : 294-304

PRASAD K, TARASEWICZ E, MATHEW J, STRICKLAND PA, BUCKLEY B, et coll. Toxicokinetics and toxicodynamics of paraquat accumulation in mouse brain. *Exp Neurol* 2009, **215** : 358-367

PRASAD K, WINNIK B, THIRUCHELVAM MJ, BUCKLEY B, MIROCHNITCHENKO O, et coll. Prolonged toxicokinetics and toxicodynamics of paraquat in mouse brain. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1448-1453

PURISAI MG, MCCORMACK AL, CUMINE S, LI J, ISLA MZ, et coll. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *Neurobiol Dis* 2007, **25** : 392-400

PURKERSON-PARKER S, MCDANIEL KL, MOSER VC. Dopamine transporter binding in the rat striatum is increased by gestational, perinatal, and adolescent exposure to heptachlor. *Toxicol Sci* 2001, **64** : 216-223

QIAO D, SEIDLER FJ, ABREU-VILLACA Y, TATE CA, COUSINS MM, et coll. Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synaptic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood. *Brain Res Dev Brain Res* 2004, **148** : 43-52

QIAO D, SEIDLER FJ, PADILLA S, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 1097-1103

QIAO D, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos modeled in vitro: comparative effects of metabolites and other cholinesterase inhibitors on DNA synthesis in PC12 and C6 cells. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 909-913

QIAO D, SEIDLER FJ, TATE CA, COUSINS MM, SLOTKIN TA. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 2003b, **111** : 536-544

QIAO D, SEIDLER FJ, VIOLIN JD, SLOTKIN TA. Nicotine is a developmental neurotoxicant and neuroprotectant: stage-selective inhibition of DNA synthesis coincident with shielding from effects of chlorpyrifos. *Brain Res Dev Brain Res* 2003a, **147** : 183-190

QUIK M, O'LEARY K, TANNER CM. Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy. *Mov Disord* 2008, **23** : 1641-1652

RADAD K, RAUSCH WD, GILLE G. Rotenone induces cell death in primary dopaminergic culture by increasing ROS production and inhibiting mitochondrial respiration. *Neurochem Int* 2006, **49** : 379-386

RAMACHANDIRAN S, HANSEN JM, JONES DP, RICHARDSON JR, MILLER GW. Divergent mechanisms of paraquat, MPP+, and rotenone toxicity: oxidation of thioredoxin and caspase-3 activation. *Toxicol Sci* 2007, **95** : 163-171

RAY DE, FRY JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther* 2006, **111** : 174-193

REN Y, FENG J. Rotenone selectively kills serotonergic neurons through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurochem* 2007, **103** : 303-311

RICCERI L, MARKINA N, VALANZANO A, FORTUNA S, COMETA MF, et coll. Developmental exposure to chlorpyrifos alters reactivity to environmental and social cues in adolescent mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003, **191** : 189-201

RICCERI L, VENEROSI A, CAPONE F, COMETA MF, LORENZINI P, et coll. Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. *Toxicol Sci* 2006, **93** : 105-113

RICHARDSON JR, CAUDLE WM, WANG M, DEAN ED, PENNELL KD, et coll. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2006, **20** : 1695-1697

RICHARDSON JR, QUAN Y, SHERER TB, GREENAMYRE JT, MILLER GW. Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rotenone. *Toxicol Sci* 2005, **88** : 193-201

RICHTER RJ, JARVIK GP, FURLONG CE. Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009, **235** : 1-9

RIVERA S, ROSA R, MARTINEZ E, SUNOL C, SERRANO MT, et coll. Behavioral and monoaminergic changes after lindane exposure in developing rats. *Neurotoxicol Teratol* 1998, **20** : 155-160

ROJO AI, CAVADA C, DE SAGARRA MR, CUADRADO A. Chronic inhalation of rotenone or paraquat does not induce Parkinson's disease symptoms in mice or rats. *Exp Neurol* 2007, **208** : 120-126

ROSSI L, MARCHESE E, LOMBARDO MF, ROTILIO G, CIRIOLO MR. Increased susceptibility of copper-deficient neuroblastoma cells to oxidative stress-mediated apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2001, **30** : 1177-1187

ROSSO SB, CACERES AO, DE DUFFARD AM, DUFFARD RO, QUIROGA S. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid disrupts the cytoskeleton and disorganizes the Golgi apparatus of cultured neurons. *Toxicol Sci* 2000, **56** : 133-140

ROY TS, ANDREWS JE, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology* 1998, **58** : 62-68

RUGBJERG K, RITZ B, KORBO L, MARTINUSSEN N, OLSEN JH. Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: population based case-control study. *BMJ* 2008, **337** : a2494

RYU EJ, HARDING HP, ANGELASTRO JM, VITOLO OV, RON D, et coll. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cellular models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002, **22** : 10690-10698

SAHA S, GUILLILY MD, FERREE A, LANCETA J, CHAN D, et coll. LRRK2 modulates vulnerability to mitochondrial dysfunction in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 2009, **29** : 9210-9218

- SAINT-PIERRE M, TREMBLAY ME, SIK A, GROSS RE, CICCHETTI F. Temporal effects of paraquat/maneb on microglial activation and dopamine neuronal loss in older rats. *J Neurochem* 2006, **98** : 760-772
- SAMS C, COCKER J, LENNARD MS. Biotransformation of chlorpyrifos and diazinon by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P450s (CYP). *Xenobiotica* 2004, **34** : 861-873
- SANCHEZ-RAMOS J, FACCA A, BASIT A, SONG S. Toxicity of dieldrin for dopaminergic neurons in mesencephalic cultures. *Exp Neurol* 1998, **150** : 263-271
- SANCHEZ-SANTED F, CANADAS F, FLORES P, LOPEZ-GRANCHA M, CARDONA D. Long-term functional neurotoxicity of paraoxon and chlorpyrifos: behavioural and pharmacological evidence. *Neurotoxicol Teratol* 2004, **26** : 305-317
- SCHMUCK G, ROHRDANZ E, TRAN-THI QH, KAHL R, SCHLUTER G. Oxidative stress in rat cortical neurons and astrocytes induced by paraquat in vitro. *Neurotox Res* 2002, **4** : 1-13
- SCHUH RA, LEIN PJ, BECKLES RA, JETT DA. Noncholinesterase mechanisms of chlorpyrifos neurotoxicity: altered phosphorylation of Ca<sup>2+</sup>/cAMP response element binding protein in cultured neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002, **182** : 176-185
- SEATON TA, COOPER JM, SCHAPIRA AH. Free radical scavengers protect dopaminergic cell lines from apoptosis induced by complex I inhibitors. *Brain Res* 1997, **777** : 110-118
- SHAFFER TJ, MEYER DA, CROFTON KM. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 123-136
- SHAIKH SB, NICHOLSON LF. Effects of chronic low dose rotenone treatment on human microglial cells. *Mol Neurodegener* 2009, **4** : 55
- SHARMA RP, WINN DS, LOW JB. Toxic, neurochemical and behavioral effects of dieldrin exposure in mallard ducks. *Arch Environ Contam Toxicol* 1976, **5** : 43-53
- SHEETS LP, DOHERTY JD, LAW MW, REITER LW, CROFTON KM. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, **126** : 186-190
- SHEETS LP. A consideration of age-dependent differences in susceptibility to organophosphorus and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 57-63
- SHERER TB, BETARBET R, GREENAMYRE JT. Environment, mitochondria, and Parkinson's disease. *Neuroscientist* 2002, **8** : 192-197
- SHERER TB, BETARBET R, KIM JH, GREENAMYRE JT. Selective microglial activation in the rat rotenone model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003a, **341** : 87-90
- SHERER TB, BETARBET R, TESTA CM, SEO BB, RICHARDSON JR, et coll. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2003b, **23** : 10756-10764
- SHIMADA H, FURUNO H, HIRAI K, KOYAMA J, ARIYAMA J, et coll. Paraquat detoxicative system in the mouse liver postmitochondrial fraction. *Arch Biochem Biophys* 2002, **402** : 149-157
- SHIMIZU K, MATSUBARA K, OHTAKI K, SHIONO H. Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture. *Neurosci Res* 2003, **46** : 523-532

SHIMIZU K, OHTAKI K, MATSUBARA K, AOYAMA K, UEZONO T, et coll. Carrier-mediated processes in blood--brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. *Brain Res* 2001, **906** : 135-142

SHINOMIYA N, SHINOMIYA M. Dichlorodiphenyltrichloroethane suppresses neurite outgrowth and induces apoptosis in PC12 pheochromocytoma cells. *Toxicol Lett* 2003, **137** : 175-183

SLOTKIN TA, BODWELL BE, LEVIN ED, SEIDLER FJ. Neonatal exposure to low doses of diazinon: long-term effects on neural cell development and acetylcholine systems. *Environ Health Perspect* 2008a, **116** : 340-348

SLOTKIN TA, BODWELL BE, RYDE IT, LEVIN ED, SEIDLER FJ. Exposure of neonatal rats to parathion elicits sex-selective impairment of acetylcholine systems in brain regions during adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 2008b, **116** : 1308-1314

SLOTKIN TA, SEIDLER FJ. Developmental neurotoxicants target neurodifferentiation into the serotonin phenotype: Chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008c, **233** : 211-219

SLOTKIN TA, SEIDLER FJ, FUMAGALLI F. Exposure to organophosphates reduces the expression of neurotrophic factors in neonatal rat brain regions: similarities and differences in the effects of chlorpyrifos and diazinon on the fibroblast growth factor superfamily. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 909-916

SLOTKIN TA, TATE CA, COUSINS MM, SEIDLER FJ. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res Dev Brain Res* 2002, **133** : 163-173

SLOTKIN TA, COUSINS MM, TATE CA, SEIDLER FJ. Persistent cholinergic presynaptic deficits after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res* 2001, **902** : 229-243

SLOTKIN TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, **198** : 132-151

SONG X, SEIDLER FJ, SALEH JL, ZHANG J, PADILLA S, et coll. Cellular mechanisms for developmental toxicity of chlorpyrifos: targeting the adenylyl cyclase signaling cascade. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145** : 158-174

SOOK HAN M, SHIN KJ, KIM YH, KIM SH, LEE T, et coll. Thiram and ziram stimulate non-selective cation channel and induce apoptosis in PC12 cells. *Neurotoxicology* 2003, **24** : 425-434

STEDFORD T, CARDOZO-PELAEZ F, NEMETH N, SONG S, HARBISON RD, et coll. Comparison of base-excision repair capacity in proliferating and differentiated PC 12 cells following acute challenge with dieldrin. *Free Radic Biol Med* 2001, **31** : 1272-1278

SUGENO N, TAKEDA A, HASEGAWA T, KOBAYASHI M, KIKUCHI A, et coll. Serine 129 phosphorylation of alpha-synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death. *J Biol Chem* 2008, **283** : 23179-23188

TAI KK, MCCROSSAN ZA, ABBOTT GW. Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels increases cell viability against rotenone-induced cell death. *J Neurochem* 2003, **84** : 1193-1200

- TAI KK, TRUONG DD. Activation of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels confers protection against rotenone-induced cell death: therapeutic implications for Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002, **69** : 559-566
- TAKAHASHI RN, ROGERIO R, ZANIN M. Maneb enhances MPTP neurotoxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989, **66** : 167-170
- TALTS U, FREDRIKSSON A, ERIKSSON P. Changes in behavior and muscarinic receptor density after neonatal and adult exposure to bioallethrin. *Neurobiol Aging* 1998a, **19** : 545-552
- TALTS U, TALTS JF, ERIKSSON P. Differential expression of muscarinic subtype mRNAs after exposure to neurotoxic pesticides. *Neurobiol Aging* 1998b, **19** : 553-559
- TAWARA T, FUKUSHIMA T, HOJO N, ISOBE A, SHIWAKU K, et coll. Effects of paraquat on mitochondrial electron transport system and catecholamine contents in rat brain. *Arch Toxicol* 1996, **70** : 585-589
- THIFFAULT C, LANGSTON JW, DI MONTE DA. Increased striatal dopamine turnover following acute administration of rotenone to mice. *Brain Res* 2000, **885** : 283-288
- THIRUCHELVAM M, BROCKEL BJ, RICHFIELD EK, BAGGS RB, CORY-SLECHTA DA. Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res* 2000a, **873** : 225-234
- THIRUCHELVAM M, MCCORMACK A, RICHFIELD EK, BAGGS RB, TANK AW, et coll. Age-related irreversible progressive nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in the paraquat and maneb model of the Parkinson's disease phenotype. *Eur J Neurosci* 2003, **18** : 589-600
- THIRUCHELVAM M, PROKOPENKO O, CORY-SLECHTA DA, BUCKLEY B, MIROCHNITCHENKO O. Overexpression of superoxide dismutase or glutathione peroxidase protects against the paraquat + maneb-induced Parkinson disease phenotype. *J Biol Chem* 2005, **280** : 22530-22539
- THIRUCHELVAM M, RICHFIELD EK, BAGGS RB, TANK AW, CORY-SLECHTA DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000b, **20** : 9207-9214
- THIRUCHELVAM M, RICHFIELD EK, GOODMAN BM, BAGGS RB, CORY-SLECHTA DA. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 621-633
- THIRUCHELVAM MJ, POWERS JM, CORY-SLECHTA DA, RICHFIELD EK. Risk factors for dopaminergic neuron loss in human alpha-synuclein transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2004, **19** : 845-854
- TORRES-ALTORO MI, MATHUR BN, DRERUP JM, THOMAS R, LOVINGER DM, et coll. Organophosphates dysregulate dopamine signaling, glutamatergic neurotransmission, and induce neuronal injury markers in striatum. *J Neurochem* 2011, **119** : 303-313
- TRAN V, HOFFMAN N, MOFUNANAYA A, PRYOR SC, OJUGBELE O, et coll. Bifenthrin inhibits neurite outgrowth in differentiating PC12 cells. *Med Sci Monit* 2006, **12** : BR57-BR62

UVERSKY VN, ELIEZER D. Biophysics of Parkinson's disease: structure and aggregation of alpha-synuclein. *Curr Protein Pept Sci* 2009, **10** : 483-499

UVERSKY VN, LI J, BOWER K, FINK AL. Synergistic effects of pesticides and metals on the fibrillation of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 527-536

UVERSKY VN, LI J, FINK AL. Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2001, **500** : 105-108

UVERSKY VN. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 2004, **318** : 225-241

VACCARI A, SABA P, MOCCI I, RUIU S. Dithiocarbamate pesticides affect glutamate transport in brain synaptic vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **288** : 1-5

VALE C, FONFRIA E, BUJONS J, MESSEGUER A, RODRIGUEZ-FARRE E, et coll. The organochlorine pesticides gamma-hexachlorocyclohexane (lindane), alpha-endosulfan and dieldrin differentially interact with GABA(A) and glycine-gated chloride channels in primary cultures of cerebellar granule cells. *Neuroscience* 2003, **117** : 397-403

VED R, SAHA S, WESTLUND B, PERIER C, BURNAM L, et coll. Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of alpha-synuclein, parkin, and DJ-1 in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 2005, **280** : 42655-42668

VIDAIR CA. Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, **196** : 287-302

VOGT M, BAUER MK, FERRARI D, SCHULZE-OSTHOFF K. Oxidative stress and hypoxia/reoxygenation trigger CD95 (APO-1/Fas) ligand expression in microglial cells. *FEBS Lett* 1998, **429** : 67-72

WAGNER SR, GREENE FE. Dieldrin-induced alterations in biogenic amine content of rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, **43** : 45-55

WANG C, KO HS, THOMAS B, TSANG F, CHEW KC, et coll. Stress-induced alterations in parkin solubility promote parkin aggregation and compromise parkin's protective function. *Hum Mol Genet* 2005, **14** : 3885-3897

WANG C, LU R, OUYANG X, HO MW, CHIA W, et coll. *Drosophila* overexpressing parkin R275W mutant exhibits dopaminergic neuron degeneration and mitochondrial abnormalities. *J Neurosci* 2007, **27** : 8563-8570

WANG L, YANG HJ, XIA YY, FENG ZW. Insulin-like growth factor 1 protects human neuroblastoma cells SH-EP1 against MPP<sup>+</sup>-induced apoptosis by AKT/GSK-3beta/JNK signaling. *Apoptosis* 2010, **15** : 1470-1479

WARD TR, MUNDY WR. Organophosphorus compounds preferentially affect second messenger systems coupled to M2/M4 receptors in rat frontal cortex. *Brain Res Bull* 1996, **39** : 49-55

WATABE M, NAKAKI T. Mitochondrial complex I inhibitor rotenone inhibits and redistributes vesicular monoamine transporter 2 via nitration in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Mol Pharmacol* 2008, **74** : 933-940

- WATABE M, NAKAKI T. Rotenone induces apoptosis via activation of bad in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, **311** : 948-953
- WEISSKOPF MG, O'REILLY E, CHEN H, SCHWARZSCHILD MA, ASCHERIO A. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 561-567
- WESTERLUND M, BELIN AC, ANVRET A, HÅKANSSON A, NISSBRANDT H, et coll. Association of a polymorphism in the ABCB1 gene with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, **15** : 422-424
- WHITNEY KD, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, **134** : 53-62
- WIDDOWSON PS, FARNWORTH MJ, SIMPSON MG, LOCK EA. Influence of age on the passage of paraquat through the blood-brain barrier in rats: a distribution and pathological examination. *Hum Exp Toxicol* 1996a, **15** : 231-236
- WIDDOWSON PS, FARNWORTH MJ, UPTON R, SIMPSON MG. No changes in behaviour, nigro-striatal system neurochemistry or neuronal cell death following toxic multiple oral paraquat administration to rats. *Hum Exp Toxicol* 1996b, **15** : 583-591
- WOOD-KACZMAR A, GANDHI S, WOOD NW. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2006, **12** : 521-528
- WU A, LIU Y. Prolonged expression of c-Fos and c-Jun in the cerebral cortex of rats after deltamethrin treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 2003, **110** : 147-151
- WU XF, BLOCK ML, ZHANG W, QIN L, WILSON B, et coll. The role of microglia in paraquat-induced dopaminergic neurotoxicity. *Antioxid Redox Signal* 2005, **7** : 654-661
- YANG W, TIFFANY-CASTIGLIONI E, KOH HC, SON IH. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicol Lett* 2009, **191** : 203-210
- YANG W, TIFFANY-CASTIGLIONI E. Paraquat-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: involvement of p53 and mitochondria. *J Toxicol Environ Health A* 2008, **71** : 289-299
- YANG W, TIFFANY-CASTIGLIONI E. The bipyridyl herbicide paraquat produces oxidative stress-mediated toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: relevance to the dopaminergic pathogenesis. *J Toxicol Environ Health A* 2005, **68** : 1939-1961
- ZAIDI A, FERNANDES D, BEAN JL, MICHAELIS ML. Effects of paraquat-induced oxidative stress on the neuronal plasma membrane Ca(2+)-ATPase. *Free Radic Biol Med* 2009, **47** : 1507-1514
- ZEEVALK GD, BERNARD LP, GUILFORD FT. Liposomal-glutathione provides maintenance of intracellular glutathione and neuroprotection in mesencephalic neuronal cells. *Neurochem Res* 2010, **35** : 1575-1587
- ZHANG H, LIU J, POPE CN. Age-related effects of chlorpyrifos on muscarinic receptor-mediated signaling in rat cortex. *Arch Toxicol* 2002, **75** : 676-684

ZHANG J, FITSANAKIS VA, GU G, JING D, AOM, et coll. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: a link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003, **84** : 336-346

ZHAO X, SALGADO VL, YEH JZ, NARAHASHI T. Differential actions of fipronil and dieldrin insecticides on GABA-gated chloride channels in cockroach neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, **306** : 914-924

ZHOU Y, SHIE FS, PICCARDO P, MONTINE TJ, ZHANG J. Proteasomal inhibition induced by manganese ethylene-bis-dithiocarbamate: relevance to Parkinson's disease. *Neuroscience* 2004, **128** : 281-291

ZSCHIEDRICH K, KÖNIG IR, BRÜGGEMANN N, KOCK N, KASTEN M, et coll. MDR1 variants and risk of Parkinson disease. Association with pesticide exposure? *J Neurol* 2009, **256** :115-120

## 24

## Mécanismes d'action des pesticides dans les pathologies métaboliques

Le syndrome métabolique regroupe un certain nombre de manifestations pathologiques dont l'obésité, l'intolérance au glucose, une dyslipidémie et une hypertension. Les individus développant ces symptômes présentent un risque accru (multiplié par 5) de développement de diabète de type 2, mais aussi de certains cancers ou de maladies cardiovasculaires. Actuellement, aux États-Unis, le nombre estimé de personnes affectées par cette pathologie est de l'ordre de 27 %. Or, deux tiers des américains sont considérés comme étant en surpoids (1/3 obèses) (Flegal et coll., 2012). Ainsi, les extrapolations estiment que plus de 350 millions de personnes pourraient présenter un diabète de type 2 d'ici 2030 (incluant celles développant un diabète sans syndrome métabolique).

Le diabète de type 2 se caractérise par une glycémie élevée, due à une résistance périphérique à l'action de l'insuline, hormone hypoglycémisante. Une conséquence de cette résistance est une hyper-insulinémie (compensant la perte de sensibilité). L'obésité est un facteur majeur contribuant à la mise en place de cette résistance ; celle-ci est probablement due à la présence en quantité anormalement élevée de molécules de signalisation dans le sang, liée à l'hyper-croissance du tissu adipeux. Trois théories non exclusives ont été formulées pour expliquer ce lien : le développement d'un état inflammatoire du tissu adipeux (les cytokines pro-inflammatoires favorisant la résistance vis-à-vis de l'insuline), la fonction endocrine accrue du tissu adipeux (tissu adipeux, tissu de stockage mais également organe endocrine produisant des cytokines, les adipokines jouant un rôle régulateur dans le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline comme la résistine) et la capacité de croissance limitée des adipocytes (en partie régulée par certaines cytokines pro-inflammatoires). Par ailleurs, l'obésité s'accompagne d'une diminution de la production d'adiponectine (adipokine dont le taux élevé diminuerait le risque de diabète) (Antuna-Puente et coll., 2008).

Si l'obésité représente une composante du syndrome métabolique, facteur de risque du diabète de type 2, certains individus dont l'indice de masse corporel est normal, sont susceptibles de développer cette pathologie et à l'inverse, certains individus obèses sont « métaboliquement » sains. D'autres facteurs sont donc susceptibles d'intervenir. C'est probablement le cas de polluants environnementaux dont certains pesticides. Dans cet ouvrage, la communication de Jérémie Botton

« Pesticides et pathologies métaboliques : données épidémiologiques » fait le point sur les travaux qui suggèrent des liens potentiels entre l'exposition à certains pesticides (comme à d'autres polluants environnementaux) et différentes manifestations pathologiques du syndrome métabolique. Citons par exemple :

- métabolisme et fonction thyroïdienne : taux sériques de pesticides organochlorés (OC) et hypothyroïdie ou niveau des hormones thyroïdiennes (T4), polymorphismes de la paraoxonase 1 (PON1, impliquée dans le métabolisme des organophosphorés) et dysfonctionnement thyroïdien ;
- obésité et croissance pondérale : taux sériques des OC et obésité, concentrations d'hexachlorobenzène (HCB) ou de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDE) dans le sang maternel/cordon ombilical et croissance pondérale chez l'enfant quelques années après la naissance ;
- syndrome métabolique et diabète de type 2 : exposition aux chlorophénoxyherbicides et mortalité par infarctus et/ou diabète de type 2, concentration de certains OC, organophosphorés (dichlorvos, trichlorfon) et herbicides (alachlore, cyanazine) et développement d'un diabète de type 2, concentration de certains pyréthriinoïdes et dérégulation de la glycémie.

Ces études rappellent certaines observations effectuées sur d'autres contaminants environnementaux (dioxines, bisphénol A) (Henriksen et coll., 1997 ; Cranmer et coll., 2000 ; Kern et coll., 2004 ; Fujiyoshi et coll., 2006). L'ensemble de ces données soulève la question des mécanismes potentiels mis en jeu dans l'évolution vers ces pathologies insidieuses.

## **Mécanismes potentiels mis en jeu par deux types de polluants dans le développement de pathologies métaboliques**

Sur le plan expérimental, peu de données sur pesticides et syndrome métabolique ou pesticides et diabète de type 2 sont disponibles. Des travaux récents menés avec d'autres types de polluants comme la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) ou le bisphénol A (BPA), qui sont susceptibles d'agir *via* les mêmes voies de signalisation (notamment celles impliquant certains récepteurs nucléaires comme ceux des œstrogènes et des androgènes) que certains pesticides comme les OC – dont les mécanismes sont moins décrits dans la littérature – peuvent permettre de formaliser quelques hypothèses mécanistiques.

### **Exemple du bisphénol A et des dioxines**

Plusieurs études expérimentales suggèrent que le Bisphénol A (BPA) et la TCDD favorisent la mise en place d'une résistance à l'insuline et perturbent ainsi l'homéostasie glucidique (Enan et coll., 1992 ; Ishida et coll., 2005 ;

Novelli et coll., 2005 ; Alonso-Magdalena et coll., 2006 et 2010a et b ; Kurita et coll., 2009 ; Ruzzin et coll., 2010). Une exposition au BPA pendant la gestation semble influencer le poids à la naissance des souriceaux et plus tardivement, leur métabolisme glucidique (Rubin et coll., 2009). Ces résultats sont retrouvés chez le rat (Miyawaki et coll., 2007 ; Somm et coll., 2009). Chez des souris adultes exposées à des doses relativement faibles (par exemple : 10 µg/kg, très inférieure à la dose quotidienne acceptée par les agences européennes de 50 µg/kg/jour chez l'Homme), le BPA provoque une hyper-insulinémie (accompagnée simultanément d'une hypoglycémie). Il semble également favoriser une résistance vis-à-vis de l'insuline au niveau périphérique (foie, cellules musculaires et tissu adipeux).

Au niveau pancréatique, l'un des mécanismes d'action évoqués pour expliquer l'hyperinsulinémie est celui d'un effet œstrogénique non-génomique (Ropero et coll., 2008). Les doses de BPA utilisées pour cette étude sont faibles et pour certaines inférieures à la dose admissible journalière pour l'Homme (Adachi et coll., 2005 ; Alonso-Magdalena et coll., 2008). Bien que cela soit plus controversé, la TCDD semble elle aussi perturber la sécrétion d'insuline dans différents types de modèles (Weber et coll., 1991a et b ; Enan et coll., 1992 ; Ishida et coll., 2005 ; Kurita et coll., 2009).

Sur le phénomène de résistance périphérique, des études expérimentales ont montré qu'une dose de 100 µg/kg de BPA administrée pendant 4 jours à des souris provoquait une intolérance au glucose (et une résistance à l'insuline). Le BPA à très faibles doses (pico/nanomolaires) provoque une réduction de la sécrétion par le tissu adipeux, d'adiponectine qui est considérée comme une molécule anti-inflammatoire augmentant la sensibilité des adipocytes vis-à-vis de l'insuline (Whitehead et coll., 2006 ; Hugo et coll., 2008). À des doses plus élevées, la réduction de la sécrétion de cette hormone a été retrouvée ainsi que d'autres altérations de la fonction adipocytaire ou hépatique (accumulation de lipides hépatiques, différenciation de fibroblastes en adipocytes, baisse de la synthèse de leptine) (Masuno et coll., 2005 ; Wada et coll., 2007 ; Phrakonkham et coll., 2008 ; Kidani et coll., 2010).

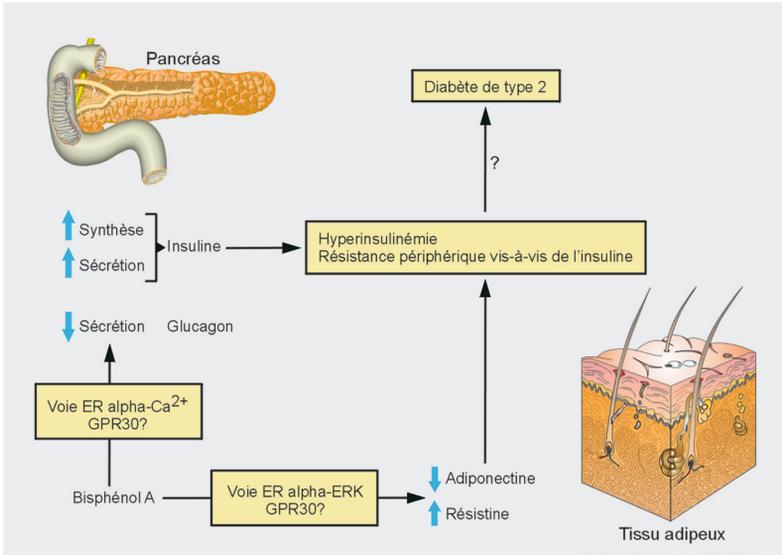
### Rôle de la signalisation œstrogénique

Le BPA est un des perturbateurs endocriniens qui a été le plus étudié ; certains pesticides OC semblent partager un certain nombre de mécanismes d'action avec celui-ci. L'un des points les plus intéressants soulevés par les études expérimentales utilisant le BPA, est le probable rôle des récepteurs aux œstrogènes (ER ou *estrogen receptor* en anglais) dans les phénomènes observés. Chez l'Homme, le récepteur existe sous deux formes, alpha et bêta.

Sur le plan physiologique, les effets des œstrogènes sont complexes car ces hormones régulent les fonctions de nombreux tissus (Inserm, 2011). Sur

le plan métabolique, les ER participent au développement du cerveau et contribuent ensuite au contrôle de la prise alimentaire. Au niveau périphérique, les ER sont exprimés dans les adipocytes et pré-adipocytes ; leur activation par les œstrogènes conduit notamment à une augmentation du nombre de cellules adipeuses au cours du développement. Paradoxalement, chez les femmes ménopausées (ou chez des rongeurs ovariectomisés), la diminution de la production d'œstrogènes est plutôt associée à une augmentation du volume du tissu adipeux blanc. Le rôle de ces hormones et de leurs récepteurs est avéré par la supplémentation œstrogénique ou la démonstration d'une résistance à l'insuline chez les souris chez lesquelles le gène ER alpha a été invalidé (*knock-out*). Il est intéressant de noter qu'en fin de grossesse, la femme enceinte développe une résistance à l'insuline (permettant un apport de nutriments au fœtus en quantité suffisante). En parallèle, son pancréas s'adapte à ce nouvel état physiologique en sécrétant une plus grande quantité d'insuline. La signalisation œstrogénique est particulièrement importante pour cette double adaptation. Il est donc important de noter qu'en fonction de l'âge (ou du stade de développement) et du contexte physiologique, les œstrogènes et leurs récepteurs (notamment la forme alpha) ne régulent pas de la même façon, l'homéostasie énergétique de l'organisme.

Sur le plan mécanistique, dans la cellule bêta-pancréatique, le BPA semble stimuler le récepteur alpha aux œstrogènes, ce qui conduit à une augmentation de l'influx calcique (ou augmentation de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$ ) qui a, pour double conséquence, de stimuler l'activité du facteur de transcription CREB (*cAMP Responsive Element Binding protein*) et la sécrétion d'insuline (des études expérimentales montrent également que le BPA augmente l'expression de l'insuline sur le long terme) (Alonso-Magdalena et coll., 2008). L'influence du récepteur bêta est encore mal définie dans ce cadre. À l'inverse de la cellule bêta-pancréatique, l'influx calcique semble diminué en présence de BPA dans la cellule alpha, avec pour conséquence, une moindre sécrétion de glucagon (Quesada et coll., 2002 ; Alonso-Magdalena et coll., 2005 et 2006). La voie de signalisation impliquée dans cet influx d'ion calcium serait non-génomique. Ce mode d'activation paraît également important en périphérie dans l'adipocyte où la production de résistine (suspectée de favoriser la résistance à l'insuline) serait stimulée par l'ER alpha et la voie des ERK (*Extracellular Regulated Kinases*) (Lee et coll., 2008). Ces voies de stimulation non génomiques pourraient impliquer la protéine membranaire GPR30 (un récepteur membranaire des œstrogènes) dont la délétion chez la souris conduit à une intolérance vis-à-vis du glucose et une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas, stimulée par les œstrogènes (Martensson et coll., 2009) (figure 24.1).



**Figure 24.1 : Effets présumés d'un polluant (le bisphénol A) stimulant une voie de signalisation du récepteur des œstrogènes alpha (au niveau pancréatique et adipocytaire) et conduisant potentiellement au développement d'un diabète de type 2**

Un autre polluant suspecté de favoriser ces phénomènes est la dioxine de Sévésou ou TCDD. Celle-ci active un récepteur intracellulaire appelé AhR (*Aryl hydrocarbon Receptor*) qui agit principalement comme un facteur transcriptionnel. Cette protéine peut également se comporter comme un co-activateur du récepteur alpha des œstrogènes quand celui-ci n'est pas lié à un composé agoniste. Ainsi, des ligands du AhR tels que la TCDD pourraient activer la voie de signalisation du ER alpha en l'absence de stimulation œstrogénique. Il faut toutefois noter, qu'en présence d'un agoniste lié au ER, la TCDD agirait plutôt comme une molécule anti-œstrogénique favorisant la dégradation de ce récepteur. Les paradoxes observés dans le cadre des études sur la TCDD pourraient donc s'expliquer par cet effet opposé en fonction de l'état de liaison du ER alpha.

## Influence des pesticides organochlorés sur le métabolisme

Dans différents travaux, plusieurs pesticides organochlorés (OC) sont suspectés d'influencer le poids des enfants à la naissance, de favoriser la mise en place d'une obésité, d'un syndrome métabolique voire d'un diabète (type 2) chez l'Homme. Ces effets sont retrouvés chez le singe. Il faut souligner le peu de données chez le rongeur.

Plusieurs OC (dont le chlordane et le DDT, dichlorodiphényltrichloroéthane) ne sont plus utilisés depuis longtemps dans de nombreux pays mais leurs métabolites comme l'oxychlordane ou le DDE, persistent dans l'environnement et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. À titre d'exemple, le DDE s'accumule fortement dans le tissu adipeux (coefficient de partition tissu adipeux/sang de 400/1, Muhlebach et coll., 1991). Il en résulte que certaines concentrations seraient supérieures à 10 µM chez l'Homme dans certaines cellules notamment adipocytaires (supérieures, en comparaison, aux concentrations sanguines) (Mullerova et Kopecky, 2007). Les études s'intéressant aux processus de différenciation adipogénique et menées à faibles et fortes doses de polluants sont donc toutes deux, pertinentes.

### Effets sur la différenciation adipocytaire

Plusieurs études menées *in vitro* suggèrent que la différenciation adipocytaire et sa production de cytokines/adipokines sont perturbées par des doses assez élevées d'OC (DDT, aldrine, endrine, dieldrine) (Moreno-Aliaga et Matsumura, 1999 et 2002 ; Howell et coll., 2011). Ainsi, Howell et coll. (2011), en utilisant la lignée murine 3T3-L1 (modèle de différenciation adipocytaire passant du stade pré-adipocyte au stade adipocyte), montrent que la dieldrine altère la différenciation à forte dose (20 µM mais pas à 2 µM), ce qui n'est pas le cas des fortes doses de DDE ou d'oxychlordane.

La capture basale d'acides gras libres (non stimulée par l'insuline) par ces mêmes cellules différenciées, est altérée par l'oxychlordane (20 µM), le DDE (2 µM) ou la dieldrine (2-20 µM). De même, la sécrétion des adipokines, adiponectine, résistine et leptine est augmentée dans les cellules 3T3-L1 différenciées et les adipocytes exposés au DDE.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats est délicate mais suggère de manière forte une perturbation de la différenciation adipocytaire pour plusieurs OC à forte dose (Howell et coll., 2011). Ces résultats sont retrouvés par Moreno-Aliaga et coll., qui montrent qu'un autre OC, l'endrine, inhibe la différenciation adipocytaire (3T3-L1) à des doses là aussi assez élevées (10-30 µM). L'effet de l'aldrine et de la dieldrine est moins important et uniquement observé à forte concentration.

Les auteurs proposent un mécanisme d'action pour l'endrine passant par une déplétion des niveaux intracellulaires des récepteurs C/EBP alpha et de PPAR gamma qui sont des facteurs majeurs de différenciation de cette lignée (Moreno-Aliaga et Matsumura, 1999). Les effets observés par cette étude ne semblent toutefois pas être généralisables à tous les OC. Ainsi, les mêmes auteurs montrent que le DDT favorise la différenciation de cellules 3T3-L1. Cet effet passe par l'augmentation des niveaux nucléaires de récepteurs PPAR gamma et C/EBP alpha et de ce fait, par la liaison augmentée de ce dernier à ces éléments de réponse (Moreno-Aliaga et Matsumura, 2002).

En résumé, les OC semblent perturber la différenciation adipocytaire à forte dose. Cependant, les observations réalisées avec un OC ne peuvent être généralisées à l'ensemble des membres de cette famille chimique. Par ailleurs, le choix du type ou de la lignée cellulaire pour ces études semble lui aussi crucial. Ainsi, de fortes doses de DDT (20  $\mu\text{M}$ ) favorisent la différenciation de cellules 3T3-L1 et inhibent partiellement le programme de différenciation (Moreno-Aliaga et Matsumura, 2002) d'une autre lignée de pré-adipocytes (3T3-F442A). Ce paradoxe peut s'expliquer par des différences significatives entre ces deux lignées au cours du processus de différenciation (inducteurs différents, sécrétion de leptine, niveau de récepteurs C/EBPalpha)<sup>84</sup>. Des études associant à la fois des modèles animaux et cellulaires semblent donc nécessaires pour mieux comprendre les effets des OC sur le métabolisme énergétique.

### Effets de faibles doses : interventions des récepteurs stéroïdiens ?

Chez des rats Sprague-Dawley, un régime riche en lipides (supplémentation en huile de saumon contenant plusieurs polluants organiques persistants ou POPs dont des pesticides OC) conduit à une prise de poids plus élevée, une augmentation de certains dépôts graisseux au niveau viscéral et à une modification importante de certains paramètres lipidiques sanguins, contrairement à un régime similaire contenant sensiblement moins de POPs (Ruzzin et coll., 2010). Ces modifications s'accompagnent à terme d'une hyper-insulinémie, d'une résistance à l'insuline périphérique et d'une stéatose hépatique. L'analyse de l'expression de gènes candidats dans les foies de ces animaux révèle que les POPs activent la lipogenèse et l'inflammation et réduisent la fonction oxydative mitochondriale. Les auteurs ont ensuite utilisé individuellement les POPs présents dans l'huile de saumon contaminée et démontré notamment que les OC (et dans une moindre mesure, certains PCBs) à des doses très faibles (1-10-100 nM) étaient capables de bloquer l'action de l'insuline sur des adipocytes en culture<sup>85</sup>.

En résumé, les effets physiopathologiques à faible dose rappellent ceux évoqués plus haut pour le BPA et laissent supposer une possibilité d'intervention des récepteurs stéroïdiens (œstrogènes en particulier) dans ces phénomènes.

84. La TCDD exerce, elle aussi, des effets paradoxaux sur ces deux lignées, inhibant fortement la différenciation des cellules 3T3-L1 mais n'exerçant aucun effet sur les pré-adipocytes 3T3-F442A.

85. Les dioxines et furanes utilisés en parallèle auraient plutôt un effet favorisant l'action de l'insuline.

## Activation du récepteur PXR

Les OC ont également été décrits comme des activateurs du récepteur de xénobiotiques PXR (Coumoul et coll., 2002). Bien que les conséquences de cette activation n'aient pas été étudiées d'un point de vue métabolique, des études ont été menées sur ce récepteur à l'aide d'autres ligands : ainsi, la rifampicine (qui active le PXR humain mais pas le PXR de rongeurs) favorise la stéatose hépatique chez des patients auxquels il est prescrit comme antibiotique anti-tuberculeux (Morere et coll., 1975). Chez les rongeurs (rat et souris), l'activation du PXR (ou de CAR, un autre récepteur de xénobiotiques) a également un effet pro-stéatosique au niveau hépatique (Nakamura et coll., 2007 ; Zhou et coll., 2008). Le PXR régule par ailleurs l'expression d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques dont des cytochromes P450 (exemple : CYP3A4 chez l'Homme) qui peuvent catalyser la dégradation de certaines hormones stéroïdes (dont les œstrogènes). Ceci pourrait avoir des conséquences importantes sur l'adiposité (voir l'effet d'une déplétion œstrogénique, par exemple chez la femme ménopausée) (Kretschmer et coll., 2005). L'activation du PXR (ou de CAR) pourrait toutefois avoir un effet paradoxal car leur stimulation semble inhiber l'expression hépatique d'enzymes de la néoglucogenèse limitant ainsi une production excessive de glucose (Argaud et coll., 1991 ; Kodama et coll., 2004 ; Zhou et coll., 2008). Cette régulation passerait par des interactions avec d'autres facteurs transcriptionnels (*forkhead box O1* ou *FoxO1*, *forkhead box A2* ou *FoxA2*, *cAMP-response element binding protein* ou *C/EBP*) ou co-activateurs (*peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 alpha* ou *PGC-1 alpha*) et conduirait au niveau hépatique à la diminution d'activité de la néoglucogenèse mais aussi à celle de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (associée à une lipogenèse plus active) expliquant ainsi la stéatose hépatique (Konno et coll., 2008).

Cet effet paradoxal rappelle certaines observations réalisées chez des patients obèses contraints à une perte de poids et dont les concentrations plasmatiques de POPs (en partie relargués par le tissu adipeux du fait de sa diminution de volume) ont été mesurées pendant la période d'amaigrissement. Chez ces individus, une corrélation positive est observée entre la quantité de POP plasmatique libérée par le tissu adipeux et l'amélioration de sensibilité à l'insuline. Le mécanisme expliquant cet effet pourrait aussi être une inhibition de la néoglucogenèse (Kim et coll., 2010).

En résumé, les récepteurs de xénobiotiques, PXR et CAR, apparaissent comme modulateurs dans des processus parfois paradoxaux de régulation métabolique mais dont les conséquences sont concordantes sur le plan clinique.

**En conclusion**, les données épidémiologiques suggèrent que l'exposition à certains pesticides conduit à l'apparition de pathologies métaboliques dont le diabète de type 2. Bien que parcellaires et parfois contradictoires (en cas de

généralisation abusive ; voir l'effet divergent du DDT sur les deux lignées cellulaires 3T3), les données expérimentales permettent de proposer un schéma rendant compte des effets potentiels de certains pesticides organochlorés sur le développement de ces maladies (figure 24.2).

Plusieurs voies de signalisation pourraient ainsi être impliquées parmi lesquelles celles impliquant les récepteurs aux œstrogènes. Au niveau pancréatique, les régulations non génomiques semblent jouer un rôle essentiel notamment dans la sécrétion de glucagon et d'insuline. Cependant, selon les modèles et protocoles utilisés, l'effet des pesticides organochlorés sur les voies de signalisation des récepteurs nucléaires peut varier. Ainsi, dans les études *in vivo*, les niveaux sériques d'œstrogènes varient grandement en fonction de l'âge, du stade de développement, du type d'animaux utilisés (cycles ovariens très différents). Par ailleurs, les doses utilisées peuvent conduire à des effets très différents et pour un composé non pesticide comme le bisphénol A, une action a parfois été relevée à faibles ou fortes doses mais pas à des concentrations intermédiaires (relation en U). Dans le cadre des pesticides organochlorés, un autre niveau de complexité est celui de la persistance qui conduit à une accumulation de certains d'entre eux et de leurs métabolites (DDT et DDE par exemple) dans le tissu adipeux rendant ainsi potentiellement pertinentes certaines études à forte dose réalisées sur des modèles de ce tissu.

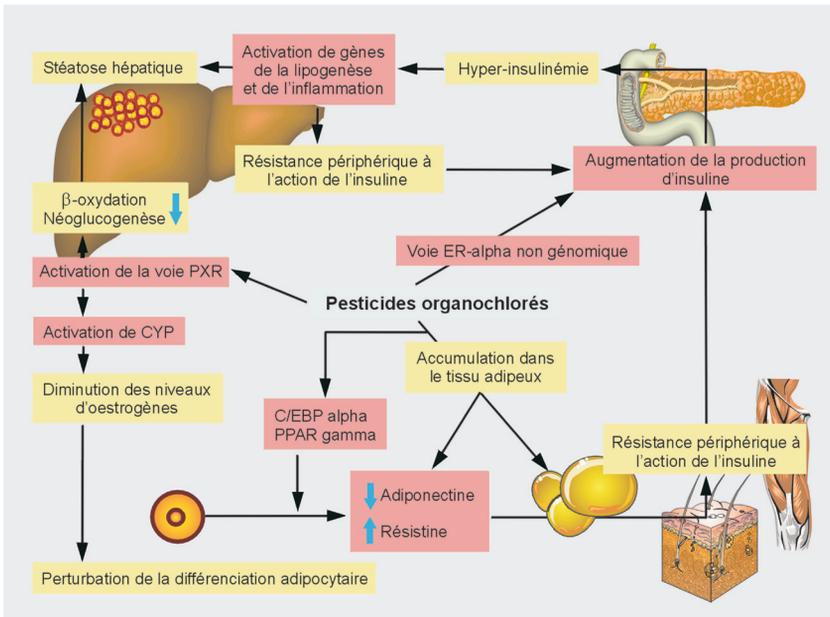


Figure 24.2 : Présentation schématique des différents hypothèses mécanistiques pouvant expliquer le lien entre exposition aux organochlorés et développement d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2

En plus des récepteurs aux œstrogènes, de nombreuses autres cibles des pesticides existent et ont été décrites comme modulatrices de fonctions métaboliques. C'est le cas des récepteurs de xénobiotiques, AhR, PXR et CAR (qui semblent être impliqués dans des processus certes paradoxaux de régulation métabolique mais dont les conséquences sont concordantes sur le plan clinique) mais également d'autres récepteurs de molécules endogènes comme le GR (*glucocorticoid receptor*) et les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Plus de 200 pesticides ont, ainsi, été testés quant à leur potentiel d'activation des gènes cibles des PPAR alpha ou gamma. Si aucun n'active le PPAR gamma, le diclofop-méthyl (un herbicide, inhibiteur de l'acétyl-coA carboxylase) et deux pyréthrinés augmentent l'expression de gènes cibles du récepteur alpha à des niveaux équivalents à ceux d'agonistes classiques (Takeuchi et coll., 2006). Ce type de protocole mérite probablement d'être reproduit en s'intéressant à d'autres récepteurs et complété par des approches à la fois *in vitro* et *in vivo* (modèles cellulaires de différenciation adipocytaire, suivi de l'évolution de la masse adipeuse chez l'animal par des techniques non invasives comme l'imagerie par IRM) afin de progresser dans la connaissance des mécanismes mis en jeu dans les associations observées entre pesticides et pathologies métaboliques.

## BIBLIOGRAPHIE

ADACHI T, YASUDA K, MORI C, YOSHINAGA M, AOKI N, et coll. Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. *Food Chem Toxicol* 2005, **43** : 713-719

ALONSO-MAGDALENA P, LARIBI O, ROPERO AB, FUENTES E, RIPOLL C, et coll. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca<sup>2+</sup> signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 969-977

ALONSO-MAGDALENA P, MORIMOTO S, RIPOLL C, FUENTES E, NADAL A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 106-112

ALONSO-MAGDALENA P, ROPERO AB, CARRERA MP, CEDERROTH CR, BAQUIE M, et coll. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One* 2008, **3** : e2069

ALONSO-MAGDALENA P, VIEIRA E, SORIANO S, MENES L, BURKS D, et coll. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect* 2010a, **118** : 1243-1250

ALONSO-MAGDALENA P, ROPERO AB, SORIANO S, QUESADA I, NADAL A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones (Athens)* 2010b, **9** : 118-126

ANTUNA-PUENTE B, FEVE B, FELLAHI S, BASTARD JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008, **34** : 2-11

ARGAUD D, HALIMI S, CATELLONI F, LEVERVE XM. Inhibition of gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes after chronic treatment with phenobarbital. *Biochem J* 1991, **280** (Pt 3) : 663-669

COUMOUL X, DIRY M, BAROUKI R. PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. *Biochem Pharmacol* 2002, **64** : 1513-1519

CRANMER M, LOUIE S, KENNEDY RH, KERN PA, FONSECA VA. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Toxicol Sci* 2000, **56** : 431-436

ENAN E, LIU PC, MATSUMURA F. TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-P-dioxin) causes reduction in glucose uptake through glucose transporters on the plasma membrane of the guinea pig adipocyte. *J Environ Sci Health B* 1992, **27** : 495-510

FLEGAL KM, CARROLL MD, KIT BK, OGDEN CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012, **307** : 491-497

FUJIYOSHI PT, MICHALEK JE, MATSUMURA F. Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam war. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1677-1683

HENRIKSEN GL, KETCHUM NS, MICHALEK JE, SWABY JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1997, **8** : 252-258

HOWELL G, III, MANGUM L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In* 2011, **25** : 394-402

HUGO ER, BRANDEBOURG TD, WOO JG, LOFTUS J, ALEXANDER JW, et coll. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1642-1647

INSERM. Reproduction et environnement. Collection Expertise Collective Inserm, Editions Inserm, Paris, 2011 : 713p

ISHIDA T, KAN-O S, MUTOH J, TAKEDA S, ISHII Y, et coll. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced change in intestinal function and pathology: evidence for the involvement of arylhydrocarbon receptor-mediated alteration of glucose transportation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, **205** : 89-97

KERN PA, SAID S, JACKSON WG, JR., MICHALEK JE. Insulin sensitivity following agent orange exposure in Vietnam veterans with high blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 4665-4672

KIDANI T, KAMEI S, MIYAWAKI J, AIZAWA J, SAKAYAMA K, et coll. Bisphenol A downregulates Akt signaling and inhibits adiponectin production and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *J Atheroscler Thromb* 2010, **17** : 834-843

KIM MJ, MARCHAND P, HENEGAR C, ANTIGNAC JP, ALILI R et coll. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 377-383

KODAMA S, KOIKE C, NEGISHI M, YAMAMOTO Y. Nuclear receptors CAR and PXR cross talk with FOXO1 to regulate genes that encode drug-metabolizing and gluconeogenic enzymes. *Mol Cell Biol* 2004, **24** : 7931-7940

KONNO Y, NEGISHI M, KODAMA S. The roles of nuclear receptors CAR and PXR in hepatic energy metabolism. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008, **23** : 8-13

KRETSCHMER XC, BALDWIN WS. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disrupters? *Chem Biol Interact* 2005, **155** : 111-128

KURITA H, YOSHIOKA W, NISHIMURA N, KUBOTA N, KADOWAKI T, et coll. Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *J Appl Toxicol* 2009, **29** : 689-694

LEE MJ, LIN H, LIU CW, WU MH, LIAO WJ, et coll. Octylphenol stimulated resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes via the estrogen receptor and extracellular signal-regulated kinase pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008, **294** : C1542-C1551

MARTENSSON UE, SALEHI SA, WINDAHL S, GOMEZ MF, SWARD K, et coll. Deletion of the G protein-coupled receptor 30 impairs glucose tolerance, reduces bone growth, increases blood pressure, and eliminates estradiol-stimulated insulin release in female mice. *Endocrinology* 2009, **150** : 687-698

MASUNO H, IWANAMI J, KIDANI T, SAKAYAMA K, HONDA K. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci* 2005, **84** : 319-327

MIYAWAKI J, SAKAYAMA K, KATO H, YAMAMOTO H, MASUNO H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb* 2007, **14** : 245-252

MORENO-ALIAGA MJ, MATSUMURA F. Effects of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (p,p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochemical pharmacology* 2002, **63** : 997-1007

MORENO-ALIAGA MJ, MATSUMURA F. Endrin inhibits adipocyte differentiation by selectively altering expression pattern of CCAAT/enhancer binding protein-alpha in 3T3-L1 cells. *Molecular pharmacology* 1999, **56** : 91-101

MORERE P, NOUVET G, STAIN JP, PAILLOT B, METAYER J, et coll. Information obtained by liver biopsy in 100 tuberculous patients. *La semaine des hôpitaux : organe fondé par l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris* 1975, **51** : 2095-2102

MUHLEBACH S, MOOR MJ, WYSS PA, BICKEL MH. Kinetics of distribution and elimination of DDE in rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 1991, **21** : 111-120

MULLEROVA D, KOPECKY J. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2007, **56** : 375-381

NAKAMURA K, MOORE R, NEGISHI M, SUEYOSHI T. Nuclear pregnane X receptor cross-talk with FoxA2 to mediate drug-induced regulation of lipid metabolism in fasting mouse liver. *The Journal of biological chemistry* 2007, **282** : 9768-9776

NOVELLI M, PIAGGI S, DE TATA V. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. *Toxicol Lett* 2005, **156** : 307-314

OGDEN CL, CARROLL MD, CURTIN LR, MCDOWELL MA, TABAK CJ, FLEGAL KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006, **295** : 1549-1555

PHRAKONKHAM P, VIENGCHAREUN S, BELLOIR C, LOMBES M, ARTUR Y, et coll. Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2008, **110** : 95-103

QUESADA I, FUENTES E, VISO-LEON MC, SORIA B, RIPOLL C, et coll. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor CREB. *FASEB J* 2002, **16** : 1671-1673

ROPERO AB, ALONSO-MAGDALENA P, GARCIA-GARCIA E, RIPOLL C, FUENTES E, et coll. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *International journal of andrology* 2008, **31** : 194-200

RUBIN BS, SOTO AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and cellular endocrinology* 2009, **304** : 55-62

RUZZIN J, PETERSEN R, MEUGNIER E, MADSEN L, LOCK EJ, et coll. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 465-471

SOMM E, SCHWITZGEBEL VM, TOULLOTTE A, CEDERROTH CR, COMBESCURE C, et coll. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1549-1555

TAKEUCHI S, MATSUDA T, KOBAYASHI S, TAKAHASHI T, KOJIMA H. In vitro screening of 200 pesticides for agonistic activity via mouse peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARgamma and quantitative analysis of in vivo induction pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, **217** : 235-244

WADA K, SAKAMOTO H, NISHIKAWA K, SAKUMA S, NAKAJIMA A, et coll. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *Journal of pharmacological sciences* 2007, **105** : 133-137

WEBER LW, LEOFOSKY M, GREIM H, ROZMAN K. Key enzymes of gluconeogenesis are dose-dependently reduced in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-treated rats. *Archives of toxicology* 1991a, **65** : 119-123

WEBER LW, LEOFOSKY M, STAHL BU, GORSKI JR, MUZI G, et coll. Reduced activities of key enzymes of gluconeogenesis as possible cause of acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicology* 1991b, **66** : 133-144

WHITEHEAD JP, RICHARDS AA, HICKMAN IJ, MACDONALD GA, PRINS JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism* 2006, **8** : 264-280

ZHOU J, FEBBRAIO M, WADA T, ZHAI Y, KURUBA R, et coll. Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPARgamma in promoting steatosis. *Gastroenterology* 2008, **134** : 556-567

## 25

## Effets des mélanges de pesticides

Un des enjeux majeurs de la toxicologie environnementale concerne la problématique des effets pharmaco-toxicologiques des mélanges de substances chimiques auxquels les agriculteurs ou la population générale peuvent être exposés au travers de leur alimentation et de leur environnement au sens large. La question des faibles doses et de la chronicité des expositions en constitue un autre, tout aussi important (Kortenkamp, 2008 ; *European Commission*, 2011). Cela est bien illustré par les pesticides qui sont retrouvés sous forme de « cocktails » dans la majorité des denrées alimentaires mais également dans tous les milieux naturels, où des molécules, même interdites depuis longtemps, sont encore détectées. Ces cocktails résultent, d'une part de l'usage de nombreuses molécules différentes selon les cultures traitées et les ravageurs ciblés, d'autre part, de l'association de ces produits entre eux et avec d'autres molécules dites phytoprotectrices<sup>86</sup> ou synergistes<sup>87</sup> pour une meilleure efficacité. Ajoutons à cela que ces multiples résidus de molécules à usage agricole sont combinés à d'autres produits chimiques de nature extrêmement variée (PCB, dioxines, dérivés du plastique, métaux lourds, solvants...).

Établies par des instances internationales ou nationales, les valeurs toxicologiques de référence (VTR) constituent des indices du lien entre une exposition chez l'homme à une substance toxique et la survenue d'un effet nocif. La détermination des VTR est toujours fondée sur des évaluations toxicologiques de substances chimiques prises individuellement. Les indices de risque sanitaire qui en découlent sont de ce fait difficilement extrapolables à la réalité des expositions humaines, puisque selon leurs concentrations, leurs voies de biotransformation, leurs cibles cellulaires et moléculaires respectives, les xénobiotiques en mélange peuvent interagir et conduire à des impacts sanitaires non attendus (perturbations hormonales, du système nerveux central...). En effet, la toxicité d'un mélange de produits ne peut être toujours prédite à partir de celle de chacun de ses composants. Des effets additifs (somme des effets des molécules elles-mêmes), antagonistes (réduction des effets par un ou plusieurs produits), potentialisateurs (augmentation des effets d'un produit par un ou plusieurs autres) ou synergiques (un

---

86. Activation du métabolisme de protection chez la plante

87. Blocage du mécanisme de détoxification chez l'insecte

ou plusieurs produits augmentent très fortement l'effet des autres) peuvent survenir. Ces interactions sont de nature :

- toxicocinétique, lorsqu'une molécule affecte les processus pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation et élimination) de(s) l'autre(s). Par exemple, la molécule A est susceptible d'accroître la toxicité de la molécule B en inhibant son transport et/ou sa biotransformation ; A peut être protecteur vis-à-vis de la toxicité de B, en bloquant une de ses voies de bioactivation métabolique ou de transport; A peut protéger contre B en stimulant son métabolisme ou son efflux ; A peut augmenter la toxicité de B en induisant son activation métabolique ou son influx ;
- pharmacotoxicologique, lorsqu'un composé impacte l'activité biologique de l'autre. Les produits peuvent entrer en compétition vis-à-vis de l'activation ou de l'inhibition de voies de signalisation gouvernant l'homéostasie cellulaire ou de l'organisme (interactions croisées avec des récepteurs membranaires, cytosoliques ou nucléaires, facteurs de transcription...). Ces interférences signalétiques peuvent modifier la réponse hormonale, l'équilibre des voies de prolifération, différenciation, survie/mort, et/ou réparation cellulaire...

Bien que cette problématique soit d'importance majeure, le nombre considérable de xénobiotiques environnementaux, ajouté à leurs effets combinés, rend impossible toute évaluation toxicologique réglementaire des mélanges. Compte tenu de ce déficit de données expérimentales, il est nécessaire de modéliser leurs impacts pharmaco-toxicologiques potentiels à partir des données disponibles sur les substances testées isolément.

Pour ce faire, il est en premier lieu nécessaire de mettre en place une méthode statistique, permettant de définir les principaux « cocktails » de pesticides auxquels la population est principalement exposée par voie alimentaire ou environnementale au sens large. La définition de ces mélanges est effectuée en croisant les données de surveillance des résidus de pesticides dans ces milieux (contamination) aux données d'exposition de la population à l'ensemble de ces résidus, mais également en tenant compte de leur imprégnation dans l'organisme (dosages sanguins, urinaires, dans différents tissus de bioaccumulation de type graisseux notamment...). En second lieu, il faut procéder à des études toxicologiques, si possible sur des modèles biologiques pertinents au regard de la réalité physiologique humaine, visant à caractériser la nature et les mécanismes de l'effet « mélange » par rapport à celui des produits pris séparément.

À cette fin, les études réalisées à ce jour en santé humaine, utilisent majoritairement des modèles *in vitro* d'expression hétérologue capables de mimer des perturbations physiologiques, pouvant générer des résultats rapidement et à haut débit. Les systèmes rapporteurs qui permettent de quantifier des effets de transactivation de récepteurs nucléaires ou cytosoliques, susceptibles de modifier *in fine* la physiologie humaine, sont à cet égard les plus communément utilisés : ER (*estrogen receptor*), AR (*androgen receptor*), CAR (*constitutive*

*androstane receptor*), PXR (*pregnan X receptor*), AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) sont ceux principalement étudiés dans la littérature. D'un point de vue pratique, après avoir identifié les molécules d'intérêts (cf. ci-dessus), il s'agit d'établir pour chacune d'entre-elles, une relation dose-réponse vis-à-vis de la cible pharmacologique sélectionnée.

Sur la base des méthodes de modélisation décrites et des avancées dans leurs traitements statistiques, différents modèles permettant de qualifier les interactions des xénobiotiques au sein d'un mélange, peuvent être appliqués. Les deux modèles mécanistiques généralement pris en compte sont les suivants :

- le modèle de concentration-addition, où l'on considère que les molécules agissent selon un même mécanisme d'action (par exemple, vis-à-vis d'un récepteur membranaire, nucléaire ou hormonal, d'une voie de signalisation spécifique...) et où chaque produit peut se substituer à un autre ;
- le modèle d'action indépendante, dans lequel les différents produits du mélange présentent des cibles cellulaires et/ou moléculaires distinctes (modèle souvent plus adapté aux analyses de viabilité ou de perturbation globale d'un phénotype cellulaire).

L'étape de modélisation des données toxicologiques expérimentales est, comme évoqué précédemment, un point crucial dans cette analyse des effets additifs, synergiques ou antagonistes potentiels, résultant du mélange des molécules sélectionnées. Cette démarche théorique est indispensable car il est irréaliste d'évaluer l'effet mélange des pesticides au moyen des méthodes traditionnelles, *in vitro*, et *a fortiori in vivo*. Rappelons que les procédures actuelles d'évaluation de la toxicité des substances actives sont fondées sur une évaluation des pesticides pris individuellement, sans tenir compte des effets combinés potentiels. Seules les substances actives ayant le même mécanisme d'action toxique (notamment les triazoles...), font l'objet d'une évaluation du risque cumulé tout en faisant abstraction de possibles interactions entre substances.

## Effets des mélanges : approche expérimentale

Il est difficile de mettre en évidence une relation entre mélanges de pesticides et impact sur la santé pour plusieurs raisons : la variabilité de la composition des mélanges au cours de la vie professionnelle et au cours de l'année ; l'interaction entre les substances actives.

S'il reste difficile d'évaluer expérimentalement toutes les combinaisons possibles, il est cependant indispensable d'évaluer les effets de mélanges représentatifs, établis sur la base réelle de mesures d'exposition.

La plupart des études sur les effets des mélanges ont été réalisées dans le cadre des travaux relatifs à la sécurité alimentaire. Elles concernent des mélanges

de pesticides retrouvés fréquemment sur les fruits et légumes les plus consommés et testés à de faibles doses. Ces mélanges représentatifs de l'exposition du consommateur ne correspondent pas forcément à l'exposition du professionnel pour lequel la voie cutanée est la source d'exposition la plus plausible.

Il a été admis pendant longtemps que les composés présents aux doses correspondant à leur NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*) et qui agissent *via* des mécanismes d'action différents, ne pouvaient pas exercer d'effets même lorsqu'ils étaient présents en mélange. Cependant, de nombreuses études expérimentales relatives aux perturbateurs endocriniens et à la fonction de reproduction, montrent que certains mélanges :

- peuvent exercer des effets marqueurs de perturbations endocriniennes à des doses inférieures à leur NOAEL, que leur mécanisme d'action soit similaire ou différent ;
- peuvent exercer des effets cumulatifs et/ou dépendants de la dose lorsque les composés du mélange ont pour cible un même tissu.

Ainsi, l'exposition à des mélanges induit des effets variant selon les composés testés, le tissu, les paramètres biologiques ou la fonction physiologique étudiés. Quelques exemples sont présentés ci-dessous pour illustrer ces propos.

### **Effet synergique : le mélange a un effet supérieur à celui cumulé de chacun des pesticides**

L'exposition d'amphibiens à un mélange de 9 pesticides à de très faibles doses (0,1 ppb<sup>88</sup>) altère la fonction immunitaire, la différenciation sexuelle et le développement de façon plus importante que ne le font les produits seuls. Mais, dans cette étude la question reste posée de savoir si un ou plusieurs des composés du mélange contribue à l'effet (Hayes et coll., 2006).

L'influence des mélanges a également été testée sur des modèles de rongeurs ou de poissons en se focalisant principalement sur les conséquences au niveau d'un système biologique comme le système nerveux et le système reproducteur. Ainsi, l'exposition à un mélange de trois insecticides organophosphorés (dichlorvos, diméthoate et malathion) pendant la période périnatale chez des rats, induit des effets sur la fonction reproductive des descendants. Le mélange exerce des effets différentiels selon la dose testée sur plusieurs paramètres du système reproducteur (poids des organes reproducteurs et taux d'hormones sexuelles) alors qu'isolément ces pesticides n'exercent aucun effet sur ces paramètres (Yu et coll., 2011). Certaines combinaisons binaires d'organophosphorés peuvent exercer chez le saumon des effets neurotoxiques additifs synergiques mais à de fortes concentrations (proches de la dose létale) (Laetz et coll., 2009).

Sur le plan neuronal ou comportemental, le paraquat (herbicide) (0,3 mg/kg) et le manèbe (fongicide de la famille des thiocarbamates) (1 mg/kg), deux substances actives qui affectent le nombre de neurones dopaminergiques lors d'une exposition postnatale des souris, ont des effets plus importants lorsqu'ils sont administrés en mélange (Cory-Slechta, 2005). De même, l'activité motrice des souris est altérée uniquement en présence du mélange paraquat et manèbe (5 à 10 et 15 à 30 mg/kg respectivement) (Thiruchelvam et coll., 2000). L'endosulfan (25 mg/kg) et le méthyl parathion (2 mg/kg), deux insecticides, l'un organochloré, l'autre organophosphoré, exercent des effets plus importants sur le comportement des rats lorsque ces composés sont administrés en mélange (injection sous-cutanée pendant 10 jours) (Castillo et coll., 2002).

Les mélanges peuvent également influencer certains processus hématopoïétiques ou inflammatoires ; ainsi l'administration par voie intrapéritonéale chez la souris d'un « cocktail » d'herbicides appartenant à deux familles chimiques (propanil et 2,4-D dans un rapport 1/1) entraîne une modification de l'hématopoïèse centrale aux doses de 50 à 200 mg/kg. Administré isolément, chacun de ces pesticides n'exerce cet effet qu'à dose élevée. Ainsi, la co-administration de ces deux pesticides, chacun à la dose de 50 mg/kg, induit un effet plus important que l'administration d'un seul pesticide à la dose de 100 mg/kg, ce qui montre que ce n'est pas forcément l'effet dose qui est observé avec le mélange (De la Rosa et coll., 2003). L'administration sous-cutanée de dieldrine, insecticide organochloré (10 à 20 mg/kg) pendant 7 jours et d'atrazine (herbicide de la famille des triazines) le 7<sup>e</sup> jour à 100-200 mg/kg, entraîne une inhibition de la production d'IL-6 et d'IL-12 dans la cavité intra-péritonéale, une inhibition de l'activation de NFκB, cJun et AP1. L'inhibition de la production d'IL-6 et de l'activation de NFκB est plus que supérieure à un effet additif (Pruett et coll., 2006).

### **Effet synergique : le mélange a un effet supérieur à celui cumulé de chacun des pesticides selon le paramètre testé d'une fonction physiologique donnée**

Key et coll. (2007) étudient la toxicité d'un mélange de trois pesticides, un herbicide et deux insecticides (atrazine, fipronil et imidaclopride) sur la larve de crevette d'herbier. Lorsqu'ils sont administrés isolément, le fipronil est le plus toxique et l'atrazine ne l'est pas du tout. En combinaison binaire avec l'atrazine, la toxicité de chacun des pesticides n'évolue pas. De même, on n'observe pas de toxicité plus qu'additive avec le mélange fipronil et imidaclopride. Mais lorsque l'atrazine est combinée aux deux autres insecticides (fipronil et imidaclopride), le mélange présente une toxicité supérieure à la toxicité additive de ces deux insecticides.

Perobelli et coll. (2010) montrent qu'un mélange de 5 insecticides (dicofol, dieldrine, dichlorvos, endosulfan et perméthrine) aux doses NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), administré par l'alimentation chez le rat mâle, exerce un effet sur certains paramètres de la reproduction (motilité des spermatozoïdes) alors que l'administration isolée de chacun des insecticides n'affecte pas ce paramètre. Christiansen et coll. (2009) rapportent les mêmes conclusions à propos d'un autre type de mélange (phtalate et fongicides). Ces études montrent un effet des faibles doses des mélanges qui peut être synergique ou additif en fonction du paramètre étudié de la différenciation sexuelle. Blystone et coll. (2009) observent des effets cumulatifs ou antagonistes selon la fonction ou le paramètre étudié après exposition des rats mâles à deux fongicides, la vinclozoline (fréquemment utilisée dans l'industrie viticole), et l'iprodione pendant un mois. Les résultats montrent que ces fongicides agissent sur des cibles communes d'une manière tissu spécifique quand ils sont co-administrés au rat mâle pubère. Yu et coll. (2011) montrent que l'exposition (gavage) à un mélange d'organophosphorés (dichlorvos, diméthoate et malathion) en période périnatale chez le rat femelle entraîne des effets délétères au niveau de l'endomètre chez les mères et au niveau des fonctions reproductives de la descendance (poids des organes, taux d'hormones sexuelles, taux de naissances vivantes...). Aucun effet significatif sur le système reproducteur n'est observé avec chacun de ces pesticides pris individuellement. Greenlee et coll. (2004) ont comparé l'effet de plusieurs pesticides communément utilisés dans le mid-ouest des États-Unis (herbicides, insecticides, fongicides) et fertilisants, seuls ou en mélange, sur le développement de la pré-implantation d'embryon de souris exposés 96 heures *in vitro*. La grande majorité des agents augmente l'apoptose alors que seulement 3 sur 13 agissent sur le nombre de blastocytes. Les effets d'un mélange dépendent de sa composition en pesticides. Certaines compositions augmentent l'apoptose, d'autres diminuent le développement de blastocytes et le nombre de cellules par embryon. Les résultats indiquent des effets sur le développement précoce à des concentrations inférieures à celles supposées avoir des effets sur la santé.

Thiruchelvam et coll. (2000) montrent que l'activité motrice des souris est altérée uniquement en présence du mélange paraquat et manèbe (5 à 10 et 15 à 30 mg/kg respectivement) et n'est pas modifiée en présence des pesticides isolés.

### **Pas d'effets additifs : le mélange a un effet identique à celui observé pour l'un ou plusieurs produits**

L'impact d'un mélange de 27 contaminants (comprenant des PCB, des organochlorés et du mercure) retrouvés dans le sang des populations arctiques canadiennes a été étudié chez des rats (Pelletier et coll., 2009). Les animaux ont été exposés à ce mélange depuis la gestation jusqu'au sevrage. Seule la plus

forte dose du mélange induit une toxicité qui est due au mercure en ce qui concerne le taux de mortalité, et aux PCB en ce qui concerne les paramètres de la thyroïde. Ce même « cocktail » administré chez le rat pendant la phase de gestation et de lactation, à des concentrations proches de l'exposition réelle des populations arctiques, entraîne des perturbations neuro-immunes et hormonales. Elles seraient dues uniquement à la présence de PCB en ce qui concerne l'augmentation de IL-6 dans l'hypothalamus ou à la présence de PCB et des autres contaminants du mélange en ce qui concerne l'augmentation de IL-1b et de IL-10 (Hayley et coll., 2011).

Un mélange de 15 pesticides, fréquemment retrouvé dans l'alimentation en Italie, administré à la dose totale de 1 mg/kg/jour pendant 10 jours, chez le rat provoque des dommages de l'ADN (oxydation des bases) dans le foie. Cet effet est dû à la seule présence de deux fongicides, la diphénylamine et le chlorothalonil (Lodovici et coll., 1997). L'administration de trois organophosphorés (chlorpyrifos, méthyl parathion et malathion) en mélange n'entraîne pas de potentialisation de leur effet pro-oxydant dans différents tissus chez le rat (Ojha et coll., 2011).

Certaines études se sont également intéressées aux conséquences de ces expositions sur les fonctions du système nerveux. Cicchetti et coll. (2005) n'observent pas d'effets synergiques de deux pesticides ayant les mêmes cibles physiologiques (paraquat, 10 mg/kg et manèbe, 30 mg/kg) sur la dégénérescence neuronale. C'est l'effet du paraquat qui prédomine.

### **Pas d'effet du mélange**

Wade et coll. (2002) ont testé les effets d'un mélange complexe de contaminants environnementaux persistants qui mime la contamination réelle des canadiens du Nord (TCDD, PCB, DDT, dieldrine, endosulfan...) pendant 70 jours chez le rat. Seules les doses les plus fortes (NOAEL X1000) perturbent le métabolisme général et celui du foie et du rein. Peu d'effets sont observés sur le système immunitaire, les taux hormonaux et différents paramètres de la reproduction. Padhi et coll. (2008) montrent que la plupart des gènes activés dans le cerveau des rats par les composés individuels de ce mélange retournent à un niveau « contrôle » lorsque les animaux sont exposés au mélange. Ceci montre que la co-exposition aux contaminants peut masquer les effets de chacun des composants du mélange sur l'expression des gènes du cerveau. Après exposition aux composants isolés, les profils d'expression des gènes sont différents chez le mâle et la femelle montrant ainsi que le genre est un facteur biologique influençant la réponse génomique aux contaminants environnementaux.

Un mélange de 12 pesticides (alachlore, atrazine, carbofuran, chlorpyrifos, diazinon, dicofol, endosulfan, iprodione, mancozèbe, manèbe, procymidone et roténone), chacun à la dose journalière admissible, a été testé chez des rats

qui présentent une hépatocarcinogénèse induite expérimentalement (Perez Carreon et coll., 2009). Aucun effet de potentialisation ou de co-carcinogénicité n'a été rapporté.

### **Effet des mélanges différent de l'effet des pesticides seuls**

Le paraquat (herbicide) et le triadimefon (fongicide) n'ont pas le même impact sur la motricité selon qu'ils sont administrés seuls ou en mélange (Reeves et coll., 2003) bien qu'ayant tous les deux une action sur la fonction dopaminergique. L'association paraquat triadimefon, comme le paraquat seul, inhibe un type d'activité motrice (déplacement horizontal) alors que le triadimefon seul augmente cette activité.

Le mélange à faible concentration de chlorpyrifos et de diazinon, deux insecticides organophosphorés, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase induit chez *Caenorhabditis elegans* l'expression de gènes différents (89 gènes) de ceux induits lorsqu'ils sont administrés seuls. L'effet du mélange à faible dose n'est pas la somme des effets des pesticides seuls. Cependant, même si les gènes sont différents, les voies de signalisation activées restent les mêmes ce qui conduit à des réponses similaires (Viuola et coll., 2010).

Viau et coll. (2002) et Canistro et coll. (2008) soulignent la complexité de l'effet des mélanges. L'influence des composés d'un mélange peut s'exercer pendant l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion des xénobiotiques. La prédiction d'une interaction potentielle des composés nécessite la connaissance des processus de biotransformation de chaque composant du mélange ainsi que des systèmes enzymatiques impliqués. Canistro et coll. (2008) montrent bien que les mélanges testés perturbent les activités des enzymes du métabolisme de xénobiotiques d'une façon très complexe et non prédictive, ce qui renforce la conviction de la difficulté de prédire les risques toxicologiques à partir de l'effet des molécules évaluées individuellement.

### **Effets des mélanges : approche mécanistique**

Dans les études *in vitro*, les résultats relatifs à l'impact des mélanges de pesticides semblent moins complexes. La plupart des études montrent un effet des mélanges supérieur à celui des pesticides seuls (Pâyne et coll., 2001 ; Olgun et Misra, 2006 ; Hewitt et coll. 2007 ; Valeron et coll., 2009 ; Sharma et coll., 2010 ; El-Demerdash et coll., 2011 ; Graillot et coll., 2012 ; Crepet et coll., 2012) avec un effet important de la dose testée (Das et coll., 2007 ; Ohlsson et coll., 2010 ; Aubé et coll., 2011). Des études récentes cherchent à caractériser les mécanismes moléculaires mis en jeu, et mettent en évidence des perturbations dans les processus de protection des cellules

(*upregulation* des enzymes de détoxification, CYP3A4 et CYP3A11, et processus anti-apoptotiques) (Rouimi et coll., 2012).

La complexité de l'effet des mélanges est liée aux différents niveaux d'interaction cellulaire et moléculaire des pesticides (voir figure 22.1). Les pesticides peuvent affecter l'expression ou l'activité des transporteurs ABC, première barrière de l'organisme vis-à-vis des xénobiotiques. Ils peuvent moduler l'activité ou l'expression de certains cytochromes P450 impliqués dans la détoxification de nombreux composés exogènes. L'impact d'un pesticide sur ces deux systèmes cellulaires peut modifier leur propre biodisponibilité ou celle d'autres pesticides ou médicaments. De plus, la plupart des pesticides possèdent des propriétés pro-oxydantes et certains composés agissent sur l'activité de voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaire. On comprend alors aisément qu'un mélange de pesticides en interagissant à différents niveaux cellulaires et moléculaires puisse conduire à des effets non prédictibles par rapport à l'effet des pesticides seuls.

**En conclusion**, la population générale comme la population professionnelle est exposée en permanence à des « cocktails » de xénobiotiques, comme des mélanges de pesticides tant à partir des denrées alimentaires qu'à travers l'environnement général et professionnel où des molécules, même interdites, sont encore présentes. Les effets d'une exposition à un mélange de pesticides restent extrêmement difficiles à mettre en évidence d'autant que viennent s'ajouter les effets d'autres produits chimiques de nature extrêmement variée. Prédire les risques d'une exposition à un mélange de pesticides est une démarche encore très complexe puisque ces composés vont interagir en termes de toxicocinétique et toxicodynamique conduisant à des effets plus ou moins importants par rapport à ceux observés en présence de molécules seules ou à la simple somme des effets de chaque composé (Hernandez et coll. 2012). Malgré de nombreuses études relatives à l'impact des mélanges de pesticides, il existe encore trop peu de données concernant les interactions possibles entre les composants d'un mélange. La multiplicité des interactions lors d'une exposition à un mélange de substances rend compte de la difficulté d'une évaluation toxicologique réglementaire des mélanges. Ces interactions peuvent en outre être influencées par de nombreux autres paramètres comme l'imprégnation à d'autres molécules (tabac, alcool, médicaments...) ou l'état physiopathologique de l'individu (diabète, insuffisance rénale...). Pour évaluer l'effet d'un mélange de pesticides, il est difficile d'appliquer les méthodes traditionnelles tant *in vivo* qu'*in vitro* même si les résultats des études *in vitro* semblent plus convergents sur un effet supérieur des mélanges par rapport à celui de pesticides isolés. Les effets mécanistiques décrits à l'aide des systèmes rapporteurs seront amenés à évoluer compte tenu des nouveaux mécanismes d'action impliquant les récepteurs nucléaires ou de xénobiotiques récemment mis en évidence (signalisation non génomique, isoformes membranaires...).

La complexité des interactions des pesticides au sein d'un mélange avec différentes cibles aux niveaux cellulaire et moléculaire (transporteurs de xéno-biotiques, cytochromes P450, différentes voies de signalisation...) justifie d'approfondir les recherches en utilisant des modèles expérimentaux mimant l'exposition des professionnels et en parallèle de rechercher des modèles théoriques pouvant rendre compte d'un mécanisme d'action similaire ou au contraire distinct. Comme le proposent Soto et Sonnenschein dans une revue récente (Soto et Sonnenschein, 2010), il sera important d'associer plusieurs approches comme la modélisation mathématique, les simulations et les approches expérimentales pour améliorer les connaissances dans ce domaine.

## BIBLIOGRAPHIE

AUBE M, LAROCHELLE C, AYOTTE P. Differential effects of a complex organochlorine mixture on the proliferation of breast cancer cell lines. *Environ Res* 2011, **111**(3) : 337-347

BLYSTONE CR, LAMBRIGHT CS, CARDON MC, FURR J, RIDER CV, et coll. Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicol Sci* 2009, **111** : 179-188

CANISTRO D, POZZETTI L, SAPONE A, BROCCOLI M, AFFATATO AA, et coll. Perturbation of murine liver cyp-superfamily of isoforms by different combinations of pesticide mixtures. *Food Chem Toxicol* 2008, **46** : 34-42

CASTILLO CG, MONTANTE M, DUFOUR L, MARTINEZ ML, JIMENEZ-CAPDEVILLE ME. Behavioral effects of exposure to endosulfan and methyl parathion in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 2002, **24** : 797-804

CHRISTIANSEN S, SCHOLZE M, DALGAARD M, VINGGAARD AM, AXELSTAD M, et coll. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 1839-1846

CICCHETTI F, LAPOINTE N, ROBERGE-TREMBLAY A, SAINT-PIERRE M, JIMENEZ L, et coll. Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. *Neurobiol Dis* 2005, **20** : 360-371

CORY-SLECHTA DA. Studying toxicants as single chemicals: does this strategy adequately identify neurotoxic risk? *Neurotoxicology* 2005, **26** : 491-510

CREPET A, HERAUD F, BECHAUX C, GOUZE ME, SUZANNE, et coll. The PERICLES research program: an integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed. *Toxicology* 2012, (sous presse)

DAS PP, SHAIK AP, JAMIL K. Genotoxicity induced by pesticide mixtures: in-vitro studies on human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Ind Health* 2007, **23** : 449-458

DE LA ROSA P, BARNETT J, SCHAFFER R. Loss of pre-B and IgM(+) B cells in the bone marrow after exposure to a mixture of herbicides. *J Toxicol Environ Health A* 2003, **66** : 2299-2313

EL-DEMERDASH FM. Oxidative stress and hepatotoxicity induced by synthetic pyrethroids-organophosphate insecticides mixture in rat. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011, **29** : 145-158

EUROPEAN COMMISSION. Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. 2011, 45p

GRAILLOT V, TAKAKURA N, HEGARAT LL, FESSARD V, AUDEBERT M, CRAVEDI JP. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. *Environ Mol Mutagen* 2012, **53** : 173-184

GREENLEE AR, ELLIS TM, BERG RL. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 703-709

HAYES TB, CASE P, CHUI S, CHUNG D, HAEFFELE C, et coll. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect* 2006, **114** (suppl 1) : 40-50

HAYLEY S, MANGANO E, CROWE G, LI N, BOWERS WJ. An in vivo animal study assessing long-term changes in hypothalamic cytokines following perinatal exposure to a chemical mixture based on Arctic maternal body burden. *Environ Health* 2011, **10** : 65

HERNÁNDEZAF, PARRÓN T, TSATSAKISAM, REQUENA M, ALARCÓN R, LÓPEZ-GUARNIDO O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology* 2012, Jun 21 [Epub ahead of print]

HEWITT R, FORERO A, LUNCSFORD PJ, MARTIN FL. Enhanced micronucleus formation and modulation of BCL-2:BAX in MCF-7 cells after exposure to binary mixtures. *Environ Health Perspect* 2007, **115** (suppl 1) : 129-136

KEY P, CHUNG K, SIEWICKI T, FULTON M. Toxicity of three pesticides individually and in mixture to larval grass shrimp (*Palaemonetes pugio*). *Ecotoxicol Environ Saf* 2007, **68** : 272-277

KORTENKAMP A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl* 2008, **31** : 233-240

LAETZ CA, BALDWIN DH, COLLIER TK, HEBERT V, STARK JD, et coll. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 348-353

LODOVICI M, CASALINI C, BRIANI C, DOLARA P. Oxidative liver DNA damage in rats treated with pesticide mixtures. *Toxicology* 1997, **117** : 55-60

OHLSSON A, CEDERGREEN N, OSKARSSON A, ULLERAS E. Mixture effects of imidazole fungicides on cortisol and aldosterone secretion in human adrenocortical H295R cells. *Toxicology* 2010, **275** : 21-28

OJHA A, YADUVANSHI SK, PANT SC, LOMASH V, SRIVASTAVA N. Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by three commonly used organophosphate pesticides individually and in mixture, in rat tissues. *Environ Toxicol* 2011 Jul 22. Epub ahead of print

OLGUN S, MISRA HP. Pesticides induced oxidative stress in thymocytes. *Mol Cell Biochem* 2006, **290** : 137-144

PADHI BK, PELLETIER G, WILLIAMS A, BERNDT-WEIS L, YAUK C, et coll. Gene expression profiling in rat cerebellum following in utero and lactational exposure to mixtures of methylmercury, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett* 2008, **176** : 93-103

PAYNE J, SCHOLZE M, KORTENKAMP A. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 391-397

PELLETIER G, MASSON S, WADE MJ, NAKAI J, ALWIS R, et coll. Contribution of methylmercury, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides to the toxicity of a contaminant mixture based on Canadian Arctic population blood profiles. *Toxicol Lett* 2009, **184** : 176-185

PEREZ-CARREON JI, DARGENT C, MERHI M, FATTEL-FAZENDA S, ARCE-POPOCA E, et coll. Tumor promoting and co-carcinogenic effects in medium-term rat hepatocarcinogenesis are not modified by co-administration of 12 pesticides in mixture at acceptable daily intake. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 540-546

PEROBELLI JE, MARTINEZ MF, DA SILVA FRANCHI CA, FERNANDEZ CD, DE CAMARGO JL, et coll. Decreased sperm motility in rats orally exposed to single or mixed pesticides. *J Toxicol Environ Health A* 2010, **73** : 991-1002

PRUETT SB, FAN R, OPPENHEIMER S. Greater than additive suppression of TLR3-induced IL-6 responses by administration of dieldrin and atrazine. *J Immunotoxicol* 2006, **3** : 253-262

REEVES R, THIRUCHELVAM M, BAGGS RB, CORY-SLECHTA DA. Interactions of paraquat and triadimefon: behavioral and neurochemical effects. *Neurotoxicology* 2003, **24** : 839-850

ROUIMI P, ZUCCHINI-PASCAL N, DUPONT G, RAZPOTNIK A, FOCHE E, et coll. Impacts of low doses of pesticide mixtures on liver cells defense systems. *Toxicology in Vitro* 2012, **26** : 718-726

SHARMA H, ZHANG P, BARBER DS, LIU B. Organochlorine pesticides dieldrin and lindane induce cooperative toxicity in dopaminergic neurons: role of oxidative stress. *Neurotoxicology* 2010, **31** : 215-222

SOTO AM, SONNENSCHN C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010, **6** : 363-370

THIRUCHELVAM M, RICHFIELD EK, BAGGS RB, TANK AW, CORY-SLECHTA DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000, **20** : 9207-9214

VALERON PF, PESTANO JJ, LUZARDO OP, ZUMBADO ML, ALMEIDA M, et coll. Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chem Biol Interact* 2009, **180** : 485-491

VIAU C. Biological monitoring of exposure to mixtures. *Toxicol Lett* 2002, **134** : 9-16

VINUELA A, SNOEK LB, RIKSEN JA, KAMMENG A JE. Genome-wide gene expression analysis in response to organophosphorus pesticide chlorpyrifos and diazinon in *C. elegans*. *PLoS One* 2010, **5** : e12145

WADE MG, FOSTER WG, YOUNGLAI EV, MCMAHON A, LEINGARTNER K et coll. Effects of subchronic exposure to a complex mixture of persistent contaminants in male rats: systemic, immune, and reproductive effects. *Toxicol Sci* 2002, **67** : 131-143

XU LC, LIU L, REN XM, ZHANG MR, CONG N, et coll. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides in vitro. *Toxicology* 2008, **243** : 59-65



# Synthèse

Le mot « pesticide », terme générique dérivé des termes latins « caedere » (tuer) et « pestis » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950 est utilisé aussi bien dans le langage courant que scientifique. Les pesticides ont comme caractéristique principale de lutter contre des organismes nuisibles (animaux, végétaux, champignons) mais ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, avoir des propriétés défoliantes ou dessicantes, ou encore améliorer le stockage ou le transport des produits de culture. Leurs définitions précises et leurs classifications sont diverses en fonction des contextes d'utilisation et des réglementations. Ainsi, les pesticides peuvent être regroupés selon leurs cibles principales : les herbicides ou désherbants, les fongicides (pour lutter contre les champignons), les insecticides ou produits anti-parasitaires, les acaricides, les rodenticides (contre les petits rongeurs), les nématicides (contre les vers), les molluscicides (limaces)... Les pesticides peuvent être également regroupés selon les usages auxquels ils sont destinés : cultures végétales, entretiens d'espaces verts, plantes ornementales, voiries, traitement du bois, élevage... Selon leur structure moléculaire et leurs propriétés, ils appartiennent à différentes familles chimiques.

Au niveau réglementaire, les produits habituellement regroupés sous le terme « pesticides » sont définis selon quatre réglementations européennes distinctes : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les médicaments et produits à usage humain, et ceux à usage vétérinaire. Ces réglementations ont été mises en place afin de se doter d'un cadre juridique harmonisé au sein de l'Union européenne. Une même substance peut être soumise à plusieurs réglementations existantes.

Les pesticides tels qu'ils sont considérés dans la présente expertise collective et par la communauté scientifique internationale, s'affranchissent des définitions réglementaires (variables au cours du temps au sein d'un même pays ou selon les pays) ainsi que de leur origine, naturelle ou issue de la transformation de produits ou de la chimie de synthèse.

## Présentation des pesticides

La grande majorité des pesticides utilisés en France, sont des produits phytopharmaceutiques, principalement utilisés en milieu agricole. En considérant les utilisations passées et actuelles, ils sont représentés par plus d'un millier de substances actives ayant des caractéristiques physico-chimiques très diverses. Celles-ci sont habituellement classées par famille en fonction de leur structure chimique : organochlorés, organophosphorés, carbamates, thiocarbamates,

pyréthrinoïdes, urées substituées, phénoxyherbicides, triazines, phtalimides, pyridines... Elles peuvent être également regroupées selon leurs cibles principales qui sont pour la majorité d'entre elles des végétaux, des champignons ou des insectes considérés comme nuisibles à l'agriculture.

Il est à noter que plusieurs familles chimiques peuvent être utilisées pour une même cible et qu'une même famille chimique peut regrouper des substances dont les cibles, les modes et les mécanismes d'action sont différents : par exemple les carbamates peuvent être des insecticides, des herbicides ou des fongicides alors que les dithiocarbamates sont des fongicides.

Les produits commerciaux contenant des pesticides sont présentés à l'utilisateur sous différentes formes : liquides, poudres, granulés, gels de contact, fumigènes... et selon différents conditionnements : bidons, sacs, sprays, pièges, plaquettes pour diffuseur... Outre la ou les substances actives ayant une action pesticide, les produits commerciaux contiennent des adjuvants (solvants, tensioactifs, conservateurs), et parfois des impuretés de fabrication. Les métabolites de la substance active, les adjuvants et les impuretés peuvent posséder leur propre toxicité ou interférer avec la substance active. Des informations légales les concernant sont disponibles dans les fiches de données de sécurité, en fonction du degré de toxicité et de la quantité présente dans le produit final. La composition exacte du produit final peut donc ne pas être mentionnée dans son intégralité.

### Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales

Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

La mise sur le marché de la grande majorité des pesticides utilisés en agriculture (pour la protection des cultures, y compris pendant leur stockage), ou en zone non agricole (ex : désherbage des voiries) et pour le jardin et le domicile des particuliers dépend du règlement européen (CE) n° 1107/2009 des produits phytopharmaceutiques, entré en vigueur le 14 juin 2011 et qui succède à la directive 91/414/CEE, précédent texte de référence en application en France depuis 1993. En 2012, au niveau européen, 416 substances actives phytopharmaceutiques sont approuvées, 74 sont en cours d'évaluation et 779 n'ont pas été inscrites en tant que substances autorisées. En France, 309 substances actives phytopharmaceutiques sont autorisées en 2012. Une même substance peut être réglementée par plusieurs directives. C'est le cas par exemple de la perméthrine, non approuvée en Europe depuis 2000 sur culture en tant que produit phytopharmaceutique mais autorisée dans les usages insecticides domestiques comme biocide, ou encore en tant que produit vétérinaire ou pour les usages médicaux dans des lotions anti-poux.

### Substances actives phytopharmaceutiques autorisées en 2012 en France selon leur cible principale

Catégorie de pesticides	Nombre de substances actives autorisées <sup>a</sup>
Herbicide	106
Fongicide	91
Insecticide	59
Régulateur de croissance des plantes	26
Acaricide	20
Attractant	9
Répulsif	9
Nématicide	5
Rodenticide	4
Molluscicide	3
Bactéricide	2
Eliciteur <sup>b</sup>	2
Algicide	1
Produit déshydratant	1
Activateurs <sup>c</sup>	1
Traitement des sols	1

<sup>a</sup> Certaines substances actives ont plusieurs cibles principales et peuvent donc être comptées plusieurs fois ;

<sup>b</sup> Substances qui déclenchent les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives ;

<sup>c</sup> Substances qui induisent des réponses de défense des plantes, certaines d'entre elles peuvent augmenter leur croissance.

89. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

Les substances actives et leurs métabolites n'ont pas tous le même devenir après épandage. Ainsi, leur rémanence sur les cultures ou dans les différents compartiments de l'environnement (sol, air, eau) varie fortement selon la molécule, de l'ordre de quelques heures ou jours à plusieurs années. Cette rémanence dépend également des conditions environnementales, géochimiques et climatiques. Par exemple, le glyphosate a une vitesse de dégradation au champ de 1 à 130 jours. En revanche, les insecticides organochlorés définis comme des polluants organiques persistants, et pour la plupart interdits aujourd'hui, sont encore retrouvés plusieurs décennies après leur utilisation, dans l'environnement et dans les organismes vivants, y compris chez l'homme, l'un des derniers maillons de la chaîne trophique.

Les pesticides regroupent donc des substances très hétérogènes, tant au niveau des caractéristiques physico-chimiques, du devenir dans l'environnement, que des mécanismes d'action toxique et des nuisibles visés. La caractérisation des expositions professionnelles et environnementales à ces produits est donc un exercice intrinsèquement difficile tant au niveau qualitatif que quantitatif, en raison de l'évolution permanente du nombre de substances depuis les années 1950 mais aussi de leur nature (mise sur le marché de nombreuses nouvelles molécules et interdictions d'autres).

### Utilisation des pesticides en France

La France est le premier pays agricole de l'Union européenne, aussi bien en termes de surface agricole utile ou utilisée (SAU<sup>90</sup>) (29 millions d'hectares en 2010), qu'en termes de chiffres d'affaires de production agricole (69 milliards d'euros en 2011). La SAU représente un peu plus de la moitié de la superficie du territoire métropolitain avec des différences importantes selon les départements. Les terres arables représentent 18 millions d'hectares (62 % de la SAU), les prairies, 10 millions d'hectares (34 % de la SAU), la vigne et autres cultures permanentes, 1 million d'hectares (4 % de la SAU). La surface agricole a diminué de 5 millions d'hectares (soit de 15 %) au cours des 60 dernières années avec un grand changement de l'assolement. Par exemple, la culture du maïs s'est développée sur la majeure partie du territoire, couvrant environ 9 % de la SAU. Depuis 2000, la surface occupée par la vigne a globalement diminué de 11 %, mais de façon variable selon les régions.

Parallèlement, les rendements de production agricole ont augmenté de façon spectaculaire. Ainsi, les rendements en blé tendre sont passés d'une moyenne

---

90. La superficie agricole utilisée (SAU) est une notion normalisée dans la statistique agricole européenne. Elle comprend les terres arables (y compris pâturages temporaires, jachères, cultures sous abri, jardins familiaux...), les surfaces toujours en herbe et les cultures permanentes (vignes, vergers...).

de 15 quintaux à l'hectare après la seconde guerre mondiale à 70 quintaux à l'hectare aujourd'hui. Cette évolution est due à la culture de variétés de blé plus productives, mais également à l'intensification de l'agriculture française : mécanisation des exploitations, engrais, développement des traitements pesticides par la mise à disposition constante de nouvelles molécules.

Les rendements en maïs ont augmenté de 60 % entre 1980 et 2010, ceux de la betterave sucrière ont plus que doublé entre 1975 et 2007. Cette augmentation est aussi sensible pour d'autres cultures agricoles : pomme de terre, tournesol, oléagineux...

Actuellement, la France est l'un des premiers utilisateurs mondiaux de pesticides, avec des ventes comprises entre 80 000 et 100 000 tonnes par an depuis une trentaine d'années, à l'exception d'un pic de ventes à la fin des années 1990 (120 000 tonnes en 1999). Depuis 2002, les ventes se situent légèrement en dessous de 80 000 tonnes.

L'usage des pesticides est fortement corrélé aux types de cultures et aux pratiques culturales locales. Ainsi, aux États-Unis, où les grandes cultures (maïs, blé, soja) prédominent largement, les herbicides constituent la principale catégorie des pesticides utilisés. En France, les fongicides représentent environ la moitié des tonnages vendus. L'usage important des fongicides inorganiques (soufre, cuivre, et dérivés) dans les cultures pérennes, notamment la vigne, explique pour partie ce phénomène. En tonnages vendus, les herbicides arrivent en deuxième position devant les insecticides. L'évolution la plus marquée concerne les insecticides, la vente de ces derniers ayant diminué de près de 70 % entre les années 1990 et 2000 : 11 000 tonnes ont été vendues en 1990, et moins de 3 000 tonnes par an aujourd'hui. Cette baisse importante s'explique en partie par la mise sur le marché de substances actives utilisées à des quantités plus faibles, de l'ordre de quelques grammes à l'hectare.

En France, quatre cultures (céréales à paille, maïs, colza et vigne) utilisent près de 80 % des quantités de pesticides pour moins de 40 % de la surface agricole utile. Dans les cultures pérennes, l'utilisation des pesticides est importante alors que la surface totale consacrée à ce type de culture est relativement faible. Ainsi, la vigne, qui représente moins de 3 % de la surface agricole utile, consomme environ 20 % des pesticides. À l'inverse, les grandes cultures ont une pression d'usage des pesticides plus faible alors qu'elles occupent des surfaces beaucoup plus importantes.

### Tonnages vendus en France en 2007 par catégorie de pesticides et principales cultures concernées (d'après Eurostat)

Pesticides	Tonnages vendus en France	Principales cultures concernées	Exemples de substances actives très utilisées
Fongicides	36 920	Vignes, céréales (blé tendre), arboriculture fruitière, maraîchage, pois, betteraves	Soufre, cuivre, folpel, captane, manèbe, mancozèbe
Herbicides	26 800	Maïs, colza, céréale, pois, pomme de terre	Glyphosate, alachlore, 2,4-D, isoproturon
Insecticides	2 100	Arboriculture fruitière, viticulture	Huiles minérales

Le pesticide le plus utilisé aujourd'hui en France est le soufre (principalement sur la vigne et les arbres fruitiers), même si une baisse importante des quantités commercialisées a été observée ces dernières années : plus de 25 000 tonnes en 2001 contre 15 000 tonnes en 2005. Le glyphosate est la deuxième substance active la plus vendue ; c'est un herbicide non sélectif utilisé couramment sur de nombreuses cultures agricoles avec une intensité d'usage relativement élevée. Ces deux substances sont les seules répertoriées au-delà de 5 000 tonnes de commercialisation annuelle entre 2001 et 2005.

Pour la période 2001-2003, la densité moyenne d'usage de pesticides en France a été de 2,9 kg de substance active à l'hectare de SAU. Cette densité se situe dans la moyenne européenne, elle est supérieure à celle des États-Unis et inférieure à celle du Japon (respectivement 0,8 et 13,7).

En France, les données sur les usages actuels ou passés de pesticides en milieu agricole sont parcellaires. Il n'existe pas de bases de données rétrospectives et exhaustives de ces usages, qui puissent être mises à la disposition de la recherche ou du public. Cette absence de données est l'une des difficultés rencontrées dans l'évaluation des expositions qui est pourtant indispensable aux études épidémiologiques.

### Sources d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air, le contact de surfaces contaminées ou la consommation des eaux et denrées alimentaires. Selon les circonstances, ce sont soit des populations professionnellement exposées, soit la population générale qui seront concernées.

En 2012, l'exposition professionnelle aux pesticides, présente ou passée, touche en France une population très large. Aux 5,6 millions de personnes

touchant actuellement une prestation à la Mutualité Sociale Agricole (salariés, exploitants, ayants droit dont enfants, retraités) qui ont ou ont été potentiellement exposés (directement ou indirectement, sur des périodes plus ou moins longue de leur vie), il convient d'ajouter de nombreux autres professionnels tels que les personnes en charge de l'entretien des voiries et voies ferrées, des espaces communaux, des terrains de sports et de loisirs, de la désinsectisation des locaux, de l'hygiène publique ou des soins vétérinaires, les jardiniers et les paysagistes, ou encore les personnes intervenant dans le traitement des bois ou dans la manipulation de bois traités. Le nombre de personnes concernées par des expositions non professionnelles, liées à des activités et usages domestiques ou à une exposition environnementale (résidence au voisinage de zones traitées par des pesticides, contamination du sol, de l'air extérieur et à l'intérieur de la résidence), et de l'alimentation est, sans conteste, plus important encore.

Dans le secteur agricole, les sources potentielles de contamination sont nombreuses et difficilement quantifiables. L'exposition aux pesticides peut se produire dès l'achat du produit, durant son transport et son stockage. La phase de préparation de la bouillie (il s'agit en général de la dilution du produit commercial dans une cuve d'épandage) est considérée comme une phase critique d'exposition : produit concentré, risques d'accidents de manipulation. Le risque de contamination lors de l'épandage des pesticides (en milieu ouvert ou fermé) est quant à lui très dépendant du type de matériel utilisé et des caractéristiques du produit (liquide, poudre...). Le nettoyage du matériel après utilisation est aussi une phase où les contaminations peuvent être relativement fortes. Plusieurs études ont montré que l'usage des équipements de protection individuelle (EPI) ne garantit pas une protection absolue de l'opérateur et qu'il existe des différences majeures d'exposition entre individus indépendamment de l'usage d'EPI. Les contaminations accidentelles liées au débouchage des buses en cours de traitement ou à des débordements de cuve semblent être des sources d'expositions majeures. Ces circonstances d'exposition sont néanmoins difficiles à prendre en compte. Enfin, les travaux dans les champs traités, tâches dites de ré-entrée, ont été peu étudiés alors que le risque d'exposition est potentiellement élevé : fréquence de ces tâches dans certaines cultures (viticulture, arboriculture), moindre conscience du risque, absence de protection individuelle.

Dans les autres secteurs professionnels que l'agriculture, les phases de risque d'exposition aux pesticides sont globalement les mêmes : transport, stockage, préparation, épandage, nettoyage.

L'évaluation des expositions environnementales aux pesticides doit prendre en compte les usages au domicile (traitement des jardins, des plantes d'intérieur, des logements, du bois, anti-parasitaires, anti-poux ou traitements vétérinaires) mais également la pollution de l'environnement (air, poussières, surfaces...) ainsi que l'ingestion de résidus de pesticides présents dans les

aliments et les boissons. Cette ingestion est souvent considérée comme la principale source d'exposition aux pesticides en population générale.

### **Voies d'exposition aux pesticides**

Qu'il s'agisse d'expositions professionnelles ou environnementales, les substances pénètrent dans l'organisme selon trois voies : la voie cutanée, la voie digestive (ou orale) et la voie respiratoire.

En milieu professionnel agricole, l'exposition cutanée est démontrée comme la voie majeure de pénétration des pesticides. La voie de contamination dépend toutefois des caractéristiques du produit utilisé (par exemple, le risque d'exposition respiratoire est accru pour une poudre). Les solvants incorporés dans les produits commerciaux ont une influence sur le passage des substances à travers la peau mais ils sont rarement pris en compte dans les études. L'utilisation de traceurs fluorescents a permis de montrer les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles, chez des applicateurs en serres et dans des vergers. Cette méthode peut être utilisée à des fins de sensibilisation et de prévention. Des méthodes de mesure utilisant soit des patchs répartis sur le corps ou une combinaison en coton, permettent une estimation quantitative de la contamination externe cutanée des opérateurs. Mais ces méthodes ne peuvent refléter les propriétés de rétention et d'absorption de la peau qui dépendent d'une part, des propriétés physico-chimiques des substances actives, de la formulation des produits commerciaux, et d'autre part, des caractéristiques physiologiques individuelles (sudation, dilatation des vaisseaux sanguins par fortes chaleurs, lésions cutanées).

La voie orale ou digestive est liée au contact de la bouche avec les mains, les gants ou du matériel souillés, à l'onychophagie, au fait de manger ou fumer sur le lieu de travail.

L'exposition aux pesticides par inhalation concerne plus particulièrement certaines conditions spécifiques, comme la fumigation, la préparation ou l'application dans les milieux fermés (serres, silos, bâtiment d'élevage...). L'importance de la voie respiratoire dépend des caractéristiques individuelles (respiration, activité physique...) et des caractéristiques physico-chimiques des substances actives ainsi que des formulations, qui faciliteront plus ou moins le passage des pesticides dans les alvéoles pulmonaires (aérosol solide, liquide, lipophilie, granulométrie...).

En population générale, la voie orale est souvent considérée comme la voie d'exposition la plus importante. Elle est due à l'ingestion d'aliments ou de boissons contenant des résidus de pesticides ainsi qu'à l'ingestion non alimentaire (poussières), surtout chez les enfants (onychophagie, comportement exploratoire et oralité des enfants...).

Dans le cadre de l'Étude de l'Alimentation Totale française (EAT2-2006-2010) visant à surveiller l'exposition alimentaire des populations à des substances d'intérêt en termes de santé publique, 283 pesticides différents ont été recherchés. Un certain nombre de résidus ont été retrouvés dans les échantillons. Cependant, aucun dépassement de la valeur toxicologique de référence (VTR) n'a été signalé pour les substances analysées.

En France métropolitaine, en 2007, la présence de pesticides dans les eaux de surface et souterraines (eaux brutes) est avérée dans 91 % des points de contrôle des cours d'eau et 59 % des points de contrôle des eaux souterraines. La norme réglementaire (annexe 13-1 du Code de la Santé Publique) fixe à 0,1 µg/l la concentration maximale pour chaque pesticide pris isolément et à 0,5 µg/l pour l'ensemble des pesticides mesurés dans les eaux brutes. Environ 18 % des points de contrôle des eaux de surface et 3,8 % de ceux des eaux souterraines ne respectent pas le taux maximal de 0,5 µg/l de pesticides. Les régions les plus touchées sont les zones viticoles et de grande culture céréalière. Les pesticides les plus fréquemment rencontrés dans les cours d'eau comme dans les eaux souterraines sont, dans la quasi-totalité des cas, des herbicides. La substance active la plus souvent retrouvée, encore aujourd'hui, est l'atrazine et son principal métabolite l'atrazine déséthyl, ainsi que la simazine et son métabolite (utilisé pour le désherbage total des voiries et en agriculture). L'atrazine, interdite depuis septembre 2003, a été longtemps utilisé pour le désherbage du maïs.

Les réglementations européenne et française fixent également à 0,1 µg/l la concentration maximale pour chaque pesticide<sup>91</sup> et à 0,5 µg/l la concentration maximale de l'ensemble des pesticides dans l'eau du robinet. En 2010, 96 % de la population en France, soit 60,5 millions d'habitants, ont été alimentés par de l'eau en permanence conforme aux limites de qualité. Pour 2,51 millions d'habitants (soit un peu moins de 4 % de la population française), l'eau du robinet a été au moins une fois non conforme au cours de l'année 2010 mais sans jamais dépasser la valeur sanitaire maximale supposée indiquer des effets néfastes sur la santé<sup>92</sup>. L'atrazine et ses métabolites (notamment l'atrazine-déséthyl) sont principalement à l'origine des dépassements de la limite de qualité de l'eau potable.

En population générale, la voie respiratoire est relativement peu étudiée. Il n'existe pas de recueil systématique et exhaustif des pesticides présents dans l'air extérieur. Néanmoins, l'exposition à proximité des lieux d'épandage est considérée comme non négligeable. L'analyse de l'ensemble des mesures

91. A l'exception des substances aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquelles la limite de qualité est fixée à 0,03 µg/l par substance active.

92. Concentration qui n'entraîne, sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances, aucun effet néfaste pour la santé, en cas d'ingestion pendant la vie entière d'une eau contenant un pesticide à une concentration inférieure ou égale à cette valeur

réalisées par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) au début des années 2000 a montré une importante saisonnalité de la présence de pesticides dans l'air, plus faible en hiver, et plus forte au printemps et en arrière-saison. Ces résultats suggèrent un lien important entre les activités d'épandage agricole et la présence de pesticides dans l'air extérieur. Des pesticides interdits en France depuis de nombreuses années, comme le lindane, sont retrouvés dans les mesures effectuées sur certains sites. L'utilisation de pesticides à domicile apparaît également comme une source possible d'exposition par voie respiratoire, notamment les formes aérosols, pulvérisées, ainsi que les poudres.

### **Estimation de l'imprégnation des populations**

Le dosage des substances actives ou de leurs métabolites dans une matrice biologique (sang, urine, tissu adipeux...) permet de disposer d'une estimation de l'imprégnation, intégrant l'ensemble des voies de contamination. On admet que la concentration d'une substance dans cette matrice est un indicateur de la charge corporelle de la substance à un instant donné.

La plupart des substances actives ont une demi-vie d'élimination relativement courte, et les dosages doivent donc être effectués peu de temps après l'exposition. Par exemple, la mesure d'une substance (ou de son métabolite) à demi-vie courte excrétée par les urines sera représentative de l'exposition si elle est effectuée en fin de poste de travail ou d'une période venant d'exposer à la substance considérée. Cette caractéristique restreint les mesures aux expositions récentes ou aux expositions chroniques. Hors d'un contexte professionnel, une mesure ponctuelle n'est pertinente que lorsque l'exposition est quotidienne ou régulière. Pour des substances à durée de vie prolongée, comme celles appartenant à la famille des organochlorés, une mesure d'imprégnation peut être effectuée longtemps après la période d'exposition car les métabolites restent présents dans les tissus adipeux, qui sont des lieux de stockage. Les substances mères ou le plus souvent les métabolites sont libérés dans la circulation sanguine et excrétés en particulier lors des pertes en masses grasses (allaitement, amaigrissement...).

Ce type de mesures peut être réalisé lors de programmes de surveillance des populations, dans certaines campagnes de prévention ou d'études épidémiologiques à visée étiologique.

En France, dans le cadre d'un programme national de biosurveillance, l'InVS a étudié l'imprégnation de la population française à certaines substances actives appartenant à trois familles d'insecticides : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoïdes. Les mesures de concentrations sériques et urinaires (molécules mères et métabolites) indiquent que les organochlorés tels que le HCB,  $\beta$ HCH,  $\alpha$ HCH (isomères du lindane), le DDT et le DDE,

sont présents à l'état de traces chez la quasi-totalité des sujets de l'étude. Le  $\gamma$ HCH ou lindane est détecté chez 7 % des individus. Les dialkylphosphates, métabolites communs à de nombreux insecticides organophosphorés, sont présents dans plus de 90 % des échantillons urinaires. Les métabolites des pyréthrinoides (5 métabolites mesurés) sont trouvés dans plus de 80 % des échantillons. Comme l'utilisation de la plupart des molécules d'organochlorés a pratiquement disparu en France et en Europe dans les usages agricoles et domestiques, l'imprégnation de la population générale est essentiellement d'origine alimentaire *via* la consommation de poissons, viandes, lait et produits laitiers par suite de la bioaccumulation de ces molécules dans les graisses animales.

En Bretagne, une région à forte activité agricole, la cohorte Pélagie a pour objectif de mesurer le niveau d'imprégnation des femmes enceintes aux pesticides et d'étudier leur impact sur le fœtus et son développement. Les pesticides recherchés sont des herbicides de la famille des triazines (atrazine, simazine...) et des insecticides organophosphorés d'usage agricole ou non agricole. Les résultats indiquent la présence de traces de ces pesticides dans la majorité des urines des femmes enceintes (44 molécules identifiées et quantifiées dans 1 à 84 % des échantillons). Les 10 molécules les plus fréquentes sont des métabolites d'insecticides organophosphorés. Des traces d'atrazine (molécule mère et métabolites) sont trouvées dans les prélèvements d'une minorité de femmes (5 %), reflétant la persistance environnementale des produits de dégradation de l'atrazine (interdite depuis 2003).

En Guadeloupe, le chlordécone, un pesticide organochloré employé pour lutter contre le charançon du bananier jusqu'en 1993, est retrouvé très fréquemment (jusqu'à 90 % des échantillons chez des hommes adultes). La pollution persistante des sols par le chlordécone est à l'origine de la contamination de nombreuses denrées alimentaires locales, animales et végétales, expliquant l'imprégnation de la population dans son ensemble. Bien que ce pesticide ne soit plus employé, les anciens travailleurs de la banane ayant été en contact professionnel avec le chlordécone, présentent de nos jours les concentrations plasmatiques les plus élevées. Cela témoigne du caractère persistant de ce pesticide dans l'organisme.

Les contraintes dues aux méthodes analytiques et le choix des molécules à analyser font qu'aujourd'hui l'exposition en France à de nombreuses substances est encore inconnue. Il en est ainsi pour les fongicides qui sont très peu recherchés, pour le glyphosate qui nécessite une méthode de prélèvement et d'analyse dédiée, et pour les nouvelles molécules pour lesquelles aucune méthode analytique n'est validée à l'heure actuelle.

En milieu professionnel, relativement peu d'études ont été développées pour évaluer les niveaux de contamination réels des populations lors des traitements

ou après les traitements (contact avec les cultures traitées par exemple). Il s'agit pourtant d'un élément essentiel à la définition de l'exposition au cours de la vie professionnelle et à la recherche de relations dose-effet. En France, l'étude Pestexpo a produit des mesures de contamination cutanée, à partir de journées d'observation en grande culture, viticulture et maraîchage, associées à un grand nombre de caractéristiques des opérateurs, des exploitations, du matériel et de la culture traitée. Ces mesures montrent l'importance de certaines tâches, rarement prises en compte dans l'estimation de l'exposition des individus, telles que les opérations de nettoyage, les phases de ré-entrée dans les cultures en période de traitement et jusqu'à la récolte.

### **Méthodes et outils de mesure de l'exposition dans les études épidémiologiques**

Un grand nombre d'études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel se sont contentées de distinguer les individus en « exposés » et « non exposés » aux pesticides de manière globale, sans précision sur la famille de composés ou la substance active. Cette distinction peut s'appuyer sur des éléments simples concernant l'activité professionnelle, comme les intitulés de professions, parfois disponibles dans une base informatisée (données administratives, registres ou certificats de décès dans certains pays), ou recueillis à partir d'un questionnaire succinct. De manière plus fine, l'information concernant des emplois exposants peut être extraite de calendriers professionnels détaillés et complets sur l'ensemble de la carrière des individus, spécifiant les noms précis de l'ensemble des emplois et des secteurs d'activité, les dates d'exercice des emplois et d'éventuels détails sur les tâches réalisées.

Les outils et méthodes les plus répandus permettant d'évaluer les expositions dans les études épidémiologiques sont des questionnaires (auto-questionnaires, entretiens en face à face ou par téléphone) portant sur des questions fermées ou ouvertes sur les emplois, les tâches, les cultures, les produits, le matériel, les fréquences d'utilisation. Ils peuvent être analysés et complétés par une expertise de médecins, d'hygiénistes ou d'épidémiologistes. Cette expertise peut consister à rechercher de manière directe ou indirecte des données sur l'utilisation concrète des pesticides (par exemple en interrogeant des bases de données médico-administratives, ou les registres de l'exploitation agricole). Si les agriculteurs sont généralement capables de citer un certain nombre de molécules, probablement les plus communes ou celles qui ont été le plus longtemps commercialisées, l'exhaustivité paraît difficile à atteindre par des questions directes en raison du nombre total de molécules utilisées au cours d'une vie professionnelle. Il apparaît par ailleurs que la mémorisation des substances varie avec l'importance de la menace agronomique que représente leur cible. Les salariés qui ne sont pas en charge de la commande des pesticides, ni de la planification de leur utilisation, ne sont généralement pas en mesure de

citer les molécules qu'ils ont appliquées. Une autre possibilité est de proposer aux agriculteurs une liste préétablie de produits potentiellement utilisés. C'est ainsi qu'il a été procédé pour la grande cohorte américaine, l'*Agricultural Health Study*, en sélectionnant une cinquantaine de molécules à partir des données de vente dans les deux États de l'étude (Iowa et Caroline du Nord), précédant l'inclusion.

Les matrices emplois ou cultures ou tâches/exposition représentent des alternatives aux questionnaires auprès des utilisateurs. Une matrice peut être schématiquement décrite comme une table de correspondance dont les lignes contiennent des intitulés d'emplois/tâches/cultures, et dont les colonnes correspondent aux nuisances. Elles permettent d'obtenir des indicateurs d'exposition, qui peuvent être des indicateurs binaires (absence ou présence de l'exposition), semi-quantitatifs (faible, moyenne ou forte exposition) ou quantitatifs (probabilité, fréquence, intensité d'exposition...). Ces informations peuvent être données pour les pesticides en général, pour les familles chimiques ou pour les substances actives. Ces outils sont très hétérogènes, aussi bien pour les variables d'entrée que pour les indicateurs de sortie, et surtout utilisables pour des contextes locaux bien définis.

En France, trois matrices différentes peuvent être signalées. Une matrice concernant la viticulture a été réalisée dans le département de l'Hérault par une équipe de l'Université de Montpellier. Les données sont issues du recueil de registres d'utilisation des pesticides obtenus auprès de 85 propriétaires viticulteurs du département. Au total, 238 produits commerciaux et 117 substances actives ont été pris en compte. Des informations sur les quantités appliquées par hectare et par an, sur la forme du produit (liquide ou poudre) et sur une période de 1950 à 1988 ont été saisies. Cette période a été scindée en cinq durées plus petites considérées comme homogènes en termes de disponibilité des pesticides. Un groupe d'experts (ingénieurs spécialistes) a validé les données de la matrice. Cette matrice a été ensuite mise à jour sur la période 1990-2000 et étendue aux départements du Gard et de l'Aude.

Une autre matrice, appelée Pestimat, a été initiée au début des années 2000 par des équipes de l'Université de Caen et de Bordeaux dans l'objectif de reconstituer les expositions aux pesticides des utilisateurs agricoles de pesticides en France depuis 1950. Elle s'appuie sur des sources multiples de données (données du Ministère de l'Agriculture sur l'homologation des substances, index phytosanitaires édités par l'Acta, avertissements agricoles émis par les Services régionaux de la protection des végétaux, données d'un panel d'agriculteurs transmises par l'UIPP, calendriers de traitement tenus par les agriculteurs, questionnaires dirigés pour les années anciennes) qui ont été exploitées par culture et par année pour chaque matière active. À partir des informations recueillies, la matrice attribue au sein d'une culture, pour une matière active donnée et pour chaque année à partir de 1950, la proportion d'agriculteurs l'ayant utilisée, le nombre de traitements annuels et une notion d'intensité (dose par hectare).

Enfin, la matrice cultures-expositions aux produits phytosanitaires, Matphyto, est développée actuellement par le Département santé travail de l'InVS (en association avec une équipe de recherche de l'université Claude Bernard de Lyon 1 et de l'Ifsstar<sup>93</sup>). Elle détaille l'utilisation rétrospective des pesticides (herbicides, fongicides, insecticides, familles chimiques et principales substances actives) selon les principales cultures agricoles et selon un découpage géographique national large. Elle se base sur des données bibliographiques à dominante technique (index Acta, revue spécialisée, rapports techniques), des statistiques agricoles et l'expertise de professionnels. Les trois variables annuelles d'exposition fournies par cette matrice sont une probabilité, une fréquence et une intensité d'exposition. Elle a vocation à couvrir l'ensemble du territoire pour les principales cultures agricoles au cours des cinquante dernières années et à être largement diffusée.

Outre la mesure directe de la présence de pesticides dans l'air ou les poussières, l'évaluation des expositions environnementales de proximité liées aux usages agricoles de pesticides fait souvent appel aux systèmes d'informations géographiques (SIG). Cette approche prend en compte l'occupation des sols à proximité du lieu de résidence et l'utilisation agricole des pesticides en fonction des cultures de manière géolocalisée. Les expositions peuvent être pondérées par des données météorologiques (orientation du vent par exemple) et des caractéristiques physicochimiques des pesticides (comme la tension de vapeur). Cependant, cette méthode nécessite la connaissance géographique des usages de pesticides, pour laquelle les données demeurent aujourd'hui lacunaires en France.

L'ensemble des informations recueillies et traitées par les différents outils fait souvent l'objet de calcul de scores d'exposition. Ces opérations permettent la quantification des expositions et le classement des sujets étudiés selon leur niveau d'exposition. Ces calculs dépendent des informations préalablement recueillies et analysées. Les algorithmes utilisés sont très variables d'une étude à une autre. Ils sont généralement construits sous une forme de multiplication des indicateurs (par exemple probabilité x fréquence x intensité), mais l'usage d'une pondération devient plus fréquent (nombre de jours de traitement, nombre d'années travaillées, facteur X pour les fortes expositions, facteur Y pour l'usage d'un type de matériel ou d'EPI...). Ces algorithmes permettent d'attribuer individuellement une valeur quantitative d'exposition, nécessaire à l'estimation de relations dose-effet dans les études épidémiologiques.

---

93. Institut français des sciences et technologies, des transports, de l'aménagement et des réseaux

## Exposition aux pesticides et effets sur la santé

Les pesticides sont, par définition, des substances destinées à lutter contre des organismes vivants considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants. Ils agissent chimiquement sur des effecteurs qui sont souvent impliqués dans des fonctions vitales ou la reproduction. Ils perturbent la signalisation nerveuse ou hormonale, la respiration cellulaire, la division cellulaire ou la synthèse de protéines, permettant le contrôle efficace du nuisible. Autrement dit, un pesticide est toujours un toxique pour la cible pour lequel il a été développé.

Il n'existe pas de pesticide totalement spécifique d'un nuisible. Les organismes vivants partagent, quel que soit leur rang taxonomique, des processus et mécanismes physiologiques partiellement communs. De ce fait, un pesticide, destiné à lutter contre un nuisible, présente un potentiel toxique plus ou moins étendu pour d'autres organismes qu'il ne cible pas.

De même, un pesticide peut agir, en première intention, sur un effecteur directement relié à l'action recherchée, tout en ayant la capacité d'agir sur d'autres effecteurs. Ces derniers n'étant pas, ou peu impliqués, dans le contrôle du nuisible, sont souvent méconnus ou découverts bien après que le pesticide considéré ait commencé à être employé. Les insecticides organochlorés agissant en première intention sur la transmission du signal nerveux illustrent bien cette situation, leur propriété hormonale ayant été découverte de nombreuses années après le début de leur utilisation.

De par leur emploi, généralement en circuit ouvert, et de par leur capacité à se disperser au-delà de la cible visée, les pesticides constituent un risque pour les organismes « non cibles ». L'Homme est évidemment concerné, et en premier lieu les utilisateurs de pesticides dans un contexte d'usage professionnel. C'est ainsi que l'emploi inadéquat de ces produits peut entraîner à très court terme (heures, jours) des troubles de la santé. Ces troubles, le plus souvent reliés au même mécanisme mis en jeu par le pesticide dans son action contre le nuisible, sont regroupés sous le terme d'intoxications aiguës. Dans certains cas, ces troubles peuvent se manifester à moyen terme, en particulier en cas d'expositions répétées. Le profil toxicologique aigu de la plupart des pesticides est assez bien connu. Des intoxications systémiques, pouvant conduire à la mort, mais aussi des effets allergisants, dermatologiques et respiratoires sont fréquemment rapportés chez les utilisateurs professionnels de pesticides.

Les principales interrogations concernent aujourd'hui les effets à long terme des expositions aux pesticides sur la santé, y compris à des faibles doses d'exposition. Des maladies susceptibles d'être liées à des expositions répétées et chroniques ont été étudiées, principalement dans des populations professionnellement exposées. Les connaissances épidémiologiques sont

généralement issues de comparaisons entre, par exemple, les agriculteurs exposés aux pesticides, et la population générale ou différents groupes définis en fonction de leur niveau d'exposition. Plus récemment, des études ont été menées en population générale, potentiellement exposée *via* l'environnement (la contamination de l'air extérieur, l'habitat en zone rurale, les usages domestiques de pesticides, la consommation d'eau et de denrées alimentaires contaminées) ainsi que parmi des populations dites sensibles (femmes enceintes, nourrissons, jeunes enfants), en particulier lorsque l'exposition a lieu *in utero*.

Les pathologies les plus étudiées sont les maladies et troubles neurologiques, les atteintes de la fonction de reproduction, les altérations du développement et les cancers.

De nombreux pesticides agissent sur leurs organismes cibles en interférant sur la transmission du signal nerveux, expliquant ainsi les pathologies neurologiques qu'ils pourraient entraîner à long terme.

Des effets toxiques sur la spermatogenèse humaine ont été observés, sans ambiguïté, chez les professionnels appliquant différents produits actuellement interdits d'usage. Cependant, d'autres pesticides classés comme toxiques pour la reproduction en catégorie 2 (sur la base de données expérimentales chez l'animal) justifient leur surveillance et la recherche d'effets chez l'homme. Le développement de l'enfant, tant au cours de sa vie intra-utérine que postnatale, est connu pour être extrêmement sensible, d'une manière générale, aux xénobiotiques, parmi lesquels figurent les pesticides.

Les effets cancérogènes de certains pesticides ont été mis en évidence expérimentalement chez l'animal. Partant de ces données, et en les complétant dans certains cas d'études épidémiologiques, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a évalué et classé la cancérogénicité de certains pesticides. La découverte de propriétés hormonales de plusieurs pesticides a notamment suscité des recherches sur les cancers dits hormono-dépendants.

Les études épidémiologiques des effets à long terme de l'exposition aux pesticides reposent sur l'évaluation rétrospective des expositions individuelles à des substances ou des familles chimiques, parfois plusieurs dizaines d'années en arrière. Les incertitudes associées à ces évaluations, ainsi que le petit nombre de sujets exposés à chaque substance ou famille, nuisent à la précision des estimations de risque obtenues. Ceci explique la difficulté à aboutir le plus souvent à des conclusions fermes à partir d'une seule étude, ou lorsque les résultats sont apparemment discordants entre études, et justifient le recours aux méta-analyses.

Pour chacune des pathologies examinées dans cette expertise collective, les résultats de l'analyse des études épidémiologiques sont synthétisés sous

forme de tableaux ; la présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie est appréciée à partir des résultats des études mentionnées en dessous de chacun des tableaux : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±).

## Exposition aux pesticides et lymphomes non-hodgkiniens

Les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) résultent de proliférations malignes initialement extramédullaires des cellules lymphoïdes (B ou T). En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur distribution anatomique ubiquitaire, ces affections se développent au sein de n'importe quel organe avec une expression clinique très hétérogène.

En France, avec 11 700 nouveaux cas par an estimés en 2011<sup>94</sup>, les LNH représentent un peu plus de 3 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situent, par leur fréquence, au 7<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 5<sup>e</sup> chez la femme. Les estimations des taux d'incidence standardisés (monde) étaient de 12,5 chez l'homme pour 100 000 personnes-années et de 8,3 chez la femme avec un *sex-ratio* de 1,2. L'incidence qui présentait une forte augmentation entre 1980 et 2005 (taux annuels moyens d'évolution de 2,7 % chez les hommes et de 2,9 % chez les femmes) stagne sur la période 2000-2005, de manière plus tangible chez les hommes. Au niveau mondial, les LNH représentent la dixième pathologie maligne et les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions du monde les plus développées (États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande et Europe). D'après les projections 2011, les décès dus aux LNH sont estimés en France à 3 675, avec une surmortalité masculine de 1,13. Ils représentent 2,4 et 2,7 % de l'ensemble des décès par cancers respectivement chez l'homme et chez la femme avec des taux de mortalité standardisés de 3,1 et de 1,7 pour 100 000 personnes-années.

L'étiologie de ces cancers reste largement méconnue. Néanmoins un certain nombre de facteurs de risque de développer un LNH ont été établis (certaines infections, affaiblissement du système immunitaire), mais ces facteurs ne seraient impliqués que dans une faible proportion de cas.

De très nombreuses enquêtes épidémiologiques ont étudié la relation entre une exposition professionnelle, mais aussi domestique, aux pesticides et le risque de développer un LNH. Une partie des études menées chez des agriculteurs, des applicateurs de pesticides, des travailleurs en industrie de synthèse des pesticides, des travailleurs sur des sites de production chimique et des vétérans militaires ayant servi au Vietnam ont fait l'objet de méta-analyses.

---

94. Les projections pour l'année 2011 sont produites à partir des données d'incidence observées jusqu'en 2006 et des données de mortalité observées jusqu'en 2008.

Sept méta-analyses partiellement redondantes, ont été publiées entre 1992 et 2009, incluant 6 à 47 études publiées entre 1980 et 2005. Cinq de ces méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole, une concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production d'agents de pesticides et une intègre les études ciblant l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole.

Les sept méta-analyses ont rapporté une augmentation du risque de survenue de LNH allant de 3 % à 98 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale. L'augmentation de risque est statistiquement significative dans cinq méta-analyses. Pour deux méta-analyses, l'une étant une mise à jour des résultats de l'autre, il n'y avait pas de significativité statistique. La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de production de pesticides avec un excès de risque de survenue de LNH de 98 %. Cependant, au sein de chaque méta-analyse, la forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Les données les plus récentes issues de la plus importante cohorte prospective actuellement menée aux États-Unis, dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord (*Agricultural Health Study*, constituée de plus de 50 000 exploitants agricoles et près de 5 000 applicateurs professionnels de pesticides) ont montré que ni l'incidence des LNH ni la mortalité observées chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides ou chez les applicateurs professionnels, et chez leurs conjoints, exposés aux pesticides n'est statistiquement différente de celle de la population générale. Sachant qu'un déficit de risque était observé dans l'*Agricultural Health Study* pour l'ensemble des cancers, des ratios d'incidence et de mortalité standardisés relatifs ont été calculés afin de tenir compte de ce facteur (en divisant la valeur observée pour une localisation donnée par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celle de cette localisation). En procédant de la sorte, un excès de risque significatif de survenue de LNH de même qu'une augmentation statistiquement significative des décès dus à ces lymphomes ont été observés. Les résultats d'incidence suggèrent que le risque serait limité aux lymphomes impliquant les cellules B. La cohorte française Agrican est encore trop récente pour permettre de disposer de données suffisantes pour chaque type de cancer lympho-hématopoïétique.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et LNH

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	++

++ d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

Des associations entre LNH et familles ou substances actives de pesticides ont également été recherchées. La majorité des résultats par substances actives sont issues de la cohorte américaine citée ci-dessus. L'analyse effectuée à partir de l'*Agricultural Health Study* comporte un certain nombre de limites :

- les 50 pesticides sélectionnés sur la base des plus vendus sont essentiellement des insecticides (n=21) ou des herbicides (n=18) reflétant les spécificités agricoles des deux États inclus dévolus largement aux grandes cultures et aux élevages ;
- les personnes exposées aux pesticides sont essentiellement des hommes agriculteurs blancs dont les tâches majeures associées à l'exposition sont les traitements sans prise en compte des contacts indirects avec les substances (notamment contacts lors de tâches de ré-entrée dans les cultures très fréquentes en maraîchage, arboriculture et viticulture) ;
- l'identification des pesticides utilisés se fait uniquement sur le déclaratif des personnes interrogées à qui sont proposées les noms des matières actives avec des exemples indicatifs de noms de spécialités commerciales.

### **Organochlorés**

Parmi le grand nombre d'organochlorés étudiés, une augmentation significative du risque de LNH a été rapportée après exposition au lindane dans l'étude de cohorte prospective AHS portant sur les applicateurs ainsi que dans plusieurs études cas-témoins poolées et non poolées menées chez les agriculteurs. Les autres organochlorés identifiés comme pouvant être associés au développement de LNH parmi les agriculteurs, sont le DDT, l'aldrine, le chlordane et le HCH<sup>95</sup>. Plusieurs auteurs de ces études considèrent la preuve discutable en raison de la diminution de l'effet observé après ajustement soit pour l'utilisation d'autres pesticides, soit selon le type d'entretien (avec le patient atteint de LNH ou avec des proches) pour la mesure de l'exposition. Les cohortes de travailleurs dans l'industrie des organochlorés n'ont pas rapporté de données spécifiques concernant les LNH.

De nombreuses études réalisées en population générale ont estimé le risque de LNH en fonction des taux plasmatiques ou sériques, de la concentration dans les graisses d'organochlorés ou de leurs métabolites, ou encore de la concentration retrouvée dans les poussières (« *carpet dust* »). Dans la plupart des cas, des résultats contradictoires ont été observés pour un produit donné selon l'échantillon testé (plasma ou sérum, graisse, poussières) ou, pour un même type d'échantillon. Les résultats les plus convergents sont l'absence d'association entre LNH et exposition au DDT et l'existence d'une association possible avec l'oxychlordane (métabolite du chlordane).

95. HCH : mélange de plusieurs isomères dont le  $\gamma$ HCH (lindane)

Certains groupes de population pourraient présenter un risque exacerbé de développer un LNH suite à une exposition aux organochlorés. Ainsi, les individus ayant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques ont un risque accru de LNH par rapport aux individus sans antécédents. De même, les asthmatiques exposés plus spécifiquement au chlordane, au lindane et au DDT ont un risque plus élevé que les non-asthmatiques. Des risques accrus de LNH ont été également observés dans les deux études menées chez des agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18). Une augmentation significative de LNH associée à l'exposition de ces individus aux organochlorés en général, à la dieldrine, au lindane et au toxaphène en particulier par rapport à des individus témoins (agriculteurs non exposés) a été observée dans au moins une de ces deux études.

### ***Organophosphorés***

D'après les données de la cohorte AHS, sur les 8 organophosphorés étudiés chez les applicateurs (chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate et terbufos), des cas de LNH ont été rapportés pour 3 organophosphorés (chlorpyrifos, malathion, terbufos) avec une augmentation statistiquement significative de risque uniquement pour le terbufos. Toutefois, l'absence de relation dose-effet significative et d'évidence expérimentale quant à la cancérogénicité potentielle du terbufos complique l'interprétation de cette augmentation. Plusieurs études cas-témoins, en particulier américaines et canadiennes (certaines combinant les données de trois études), ont rapporté des risques significativement augmentés pour les organophosphorés. Dans l'une d'elles, un risque particulièrement élevé a été observé chez les femmes ayant manipulé personnellement des organophosphorés, mais ce résultat repose sur un faible nombre de cas (6 cas). Dans les études stipulant les substances actives impliquées, des risques augmentés de LNH ont été rapportés pour tous les agents étudiés (chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, diméthoate, famfur, fonofos, malathion, phorate) à l'exclusion du terbufos. Le seuil de significativité statistique n'a toutefois été atteint que pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965. L'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl (un insecticide carbamate) a montré un effet synergique. Par ailleurs, un risque significativement accru a été observé chez les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18) exposés aux organophosphorés et chez les asthmatiques exposés au fonofos. Cependant, d'autres études cas-témoins ne montrent pas d'augmentation de risque (voire un déficit de risque) dans les populations allergiques ou asthmatiques exposées à certains organophosphorés.

### ***Triazines***

Chez les travailleurs en production industrielle, l'actualisation de données issues des cohortes aux États-Unis a montré une augmentation significative du risque de LNH associée à une exposition aux triazines. Cependant, le très

faible nombre de cas ne permet pas d'observer une augmentation avec la durée de l'exposition. Quelques études cas-témoins poolées rapportent une augmentation significative du risque chez les agriculteurs exposés aux triazines et à l'atrazine en particulier. L'exposition à la cyanazine augmenterait le risque chez des asthmatiques et l'exposition aux triazines et à l'atrazine chez les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18).

### ***Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates***

Aucune donnée sur des LNH résultant d'expositions de travailleurs dans des industries de production de carbamates n'a été publiée dans la littérature scientifique. Les professionnels dans le secteur agricole ont en revanche fait l'objet de plusieurs études portant sur les carbamates étudiés en tant que famille chimique ou par substances actives spécifiques. Les données portant sur les carbamates pris dans leur ensemble ou sur les thiocarbamates et dithiocarbamates émanent toutes d'études cas-témoins. Dans la grande majorité des cas, des associations non significatives ont été observées entre l'exposition à ces agents et la survenue de LNH. Un résultat statistiquement significatif a été observé suite au regroupement de trois de ces études cas-témoins.

L'étude de cohorte américaine (AHS) a présenté des résultats pour 4 substances actives : butylate, carbaryl, carbofuran et éthyl-dipropylthiocarbamate (EPTC). L'augmentation de risque de LNH la plus consistante a été observée chez les applicateurs pour l'herbicide butylate et, dans une moindre mesure pour les insecticides carbofuran et carbaryl. Une certaine cohérence existe entre ces résultats et ceux des études cas-témoins dans la mesure où un risque accru de LNH a été observé pour les trois matières actives précitées mais l'association la plus probante a été observée pour le carbaryl plutôt que pour le butylate. À l'exception du mancozèbe et du zinèbe (des fongicides dithiocarbamates), l'exposition à toutes les autres substances actives étudiées (EPTC, manèbe, diallate, méthomyl, thiram et ziram) a accru le risque de LNH mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. Vu les nombres relativement faibles de cas rapportés dans ces études, il n'est pas exclu que ce manque de significativité statistique soit essentiellement dû à un manque de puissance statistique. Les analyses ciblant des populations potentiellement plus sensibles (porteurs de translocation t(14;18), asthmatiques) ont, elles aussi, montré une augmentation non significative du risque de LNH mais les données disponibles sont très limitées. Très peu d'auteurs ont rapporté des informations sur les types de LNH pour lesquels un risque est accru. Des expositions au carbaryl et au carbofuran ont été associées à des risques accrus de développement de LNH respectivement à petits lymphocytes et de forme diffuse, mais ces résultats doivent être confirmés.

### ***Phénoxyherbicides non contaminés***

Les préparations commerciales de phénoxyherbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzofuranes polychlorés (PCDFs), formés durant le processus de fabrication. Les phénoxyherbicides les moins potentiellement contaminés sont l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique (2,4-D).

Aucune donnée issue des études de cohorte ne montre un risque significatif en relation avec l'exposition au MCPA et le 2,4-D. Il en est de même pour la plupart des études cas-témoins. En 2005, une étude cas-témoins, nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation statistiquement significative du risque de LNH aussi bien pour les hommes exposés au 2,4-D que pour les femmes, tous types de LNH confondus et plus particulièrement pour les formes extra nodulaires. D'une manière générale, les études les plus récentes (après 2005) rapportent des augmentations non significatives de risque de LNH après exposition au 2,4-D sauf une étude canadienne qui rapporte un risque augmenté significativement pour une exposition combinée : le 2,4-D et l'insecticide organophosphoré malathion.

Après exposition au MCPA, des valeurs de risque significativement augmentées ont été observées dans toutes les études suédoises. Les autres études cas-témoins européennes et les études canadiennes ont montré des augmentations de risque de LNH non significatives. Toutes les études portant sur le mecoprop (MCP) sont des études canadiennes qui montrent un accroissement significatif du risque de LNH. Pour les quatre phénoxyherbicides (2,4-D, dicamba, MCPA, MCP) étudiés au sein de populations à risques potentiellement accrus, des valeurs de risque légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières (sans significativité statistique).

### ***Chloroacétamides***

Le nombre d'études (cohortes ou cas-témoins) concernant une exposition professionnelle aux chloroacétamides, une famille à laquelle appartiennent l'alachlore et le métolachlore, est trop faible pour conclure quant au risque de LNH. La plupart de ces études montrent un risque augmenté mais sans jamais atteindre le seuil de significativité statistique.

### ***Hydrocarbures halogénés - Dibromochloropropane***

Trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de LNH suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés.

### **Aminophosphonates glycine - Glyphosate**

L'absence d'augmentation de risque de LNH observée dans l'étude de cohorte AHS ne semble pas en accord avec les résultats des études cas-témoins. En effet, des augmentations significatives de risque de LNH ont été observées dans les études cas-témoins poolées suggérant la possibilité d'une association entre l'exposition au glyphosate et les LNH. Cependant, une analyse plus détaillée montre qu'aucune de ces études cas-témoins poolées ne tient compte de la durée ou de la fréquence d'utilisation du glyphosate et que les risques diminuent dans les analyses de régression hiérarchiques ou multivariées. Une étude rapporte que les types de lymphomes davantage impliqués seraient les lymphomes de type leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petites cellules et LNH non spécifié.

### **Pyréthroïdes**

Très peu d'études épidémiologiques ont porté sur cette famille de pesticides et aucune ne laisse suspecter l'existence possible d'une relation avec le développement de LNH même si un risque augmenté (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) a été observé dans toutes les études cas-témoins. En revanche, une exposition aux pyréthroïdes augmenterait le risque chez les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18).

### **Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque significatifs de LNH**

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Sans distinction	Agriculteurs	±
Lindane ( $\gamma$ HCH)	Applicateurs ; Agriculteurs	++
	Éleveur (HCH)	+
	Exposition professionnelle	±
DDT	Agriculteurs	++
	Exposition professionnelle	+
	Personnes exposées	±
Chlordane	Éleveurs	±
Aldrine	Exposition professionnelle	±
DDT + Malathion	Exposition professionnelle	±
<b>Organophosphorés</b>		
Sans distinction	Agriculteurs	++
	Personnes exposées	+
	Exposition professionnelle	±

## Pesticides – Effets sur la santé

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Terbufos	Applicateurs	+
Diazinon	Agriculteurs	+
Malathion	Agriculteurs	++
	Personnes exposées	±
	Exposition professionnelle	±
Coumaphos	Agriculteurs	±
Chlorpyrifos	Agriculteurs	±
Fonofos	Agriculteurs	±
<b>Carbamates /dithiocarbamates</b>		
Sans distinction carbamates	Agriculteurs	+
	Exposition professionnelle	±
Carbaryl	Agriculteurs	±
	Exposition professionnelle	±
Carbofuran	Agriculteurs	±
Carbaryl + malathion	Exposition professionnelle	±
Butylate	Applicateurs	+
	Agriculteurs	±
<b>Triazines</b>		
Sans distinction	Agriculteurs	±
	Ouvriers en industrie de production	+
Atrazine	Agriculteurs	±
<b>Phénoxyherbicides non contaminés</b>		
2,4-D	Agriculteurs	+
	Exposition professionnelle	±
2,4-D + malathion	Exposition professionnelle	±
MCPA	Exposition professionnelle	±
Mecoprop	Exposition professionnelle	±
Mecoprop + malathion	Exposition professionnelle	±
<b>Aminophosphonates glycine</b>		
Glyphosate	Agriculteurs	±
	Exposition professionnelle	+
Glyphosate + malathion	Exposition professionnelle	±

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes ou d'au moins une étude de cohorte et deux cas-témoins ou de plus de deux études cas-témoins

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée ou de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

## Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque significatifs de LNH dans des groupes de population particulière

Familles Substances actives	Groupes de population particulière concernée par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Sans distinction	Agriculteurs t(14 ;18), personnes avec antécédents familiaux de cancers hématopoïétiques	±
Lindane	Agriculteurs asthmatiques Agriculteurs t(14 ;18)	± +
DDT	Exposés asthmatiques, exposés allergiques	±
Chlordane	Agriculteurs asthmatiques	±
Dieldrine	Agriculteurs t(14 ;18)	±
Toxaphène	Agriculteurs t(14 ;18)	±
<b>Organophosphorés</b>		
Sans distinction	Agriculteurs t(14 ;18)	±
<b>Carbamates/thiocarbamates /dithiocarbamates</b>		
Sans distinction carbamates	Agriculteurs t(14 ;18)	±
<b>Triazines</b>		
Sans distinction	Agriculteurs t(14 ;18)	±
Atrazine	Agriculteurs t(14 ;18)	±
Cyanazine	Agriculteurs asthmatiques	±
<b>Pyréthroïdes</b>		
Pyréthroïdes (sans distinction)	Agriculteurs t(14 ;18)	±

+ d'après les résultats de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

## Exposition aux pesticides et leucémies

Les leucémies sont une prolifération néoplasique de cellules médullaires pré-curseurs des leucocytes, bloquées à différents stades de différenciation ; il en résulte un envahissement progressif de la moelle, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire. On peut distinguer les leucémies selon leur évolution (aiguë ou chronique) et l'origine lymphoïde ou myéloïde des cellules néoplasiques.

En France, avec 3 777 cas estimés en 2011, les leucémies aiguës se situent au 20<sup>e</sup> rang des cancers et représentent 1 % de l'ensemble des cancers incidents.

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale pour 100 000 personnes-années sont de 4,9 chez l'homme et de 4,1 chez la femme avec un *sex-ratio* de 1,2. En 2011, les leucémies aiguës sont au 12<sup>e</sup> rang en ce qui concerne la mortalité par cancer soit 2,2 % de l'ensemble des décès par cancer, avec des taux de mortalité standardisés de 2,9 et 1,9 pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme.

Avec 3 798 nouveaux cas estimés en 2011, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) se situe au 19<sup>e</sup> rang des cancers. Les taux d'incidence standardisés pour 100 000 personnes-années sont de 3,6 chez l'homme et 2,1 chez la femme. La leucémie lymphoïde chronique n'existe pas avant l'âge de 25 ans. L'incidence augmente régulièrement avec l'âge chez l'homme et chez la femme. En 2011, les leucémies chroniques se situent au 17<sup>e</sup> rang des décès par cancer, et représentent 0,7 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 0,8 et de 0,3 respectivement, chez l'homme et chez la femme pour 100 000 personnes-années.

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et leucémies sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées, incluant entre 5 à 30 enquêtes épidémiologiques publiées entre 1979 et 2005. Selon les activités professionnelles considérées, trois méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole, deux concernent l'exposition dans le secteur industriel de production de pesticides et deux se rapportent à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole.

Les sept méta-analyses ont rapporté une augmentation du risque de survenue de leucémies allant de 7 % à 43 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparé à la population générale. Cette augmentation de risque était statistiquement significative dans trois méta-analyses. Pour deux autres, les résultats étaient à la limite du seuil de significativité statistique et pour les deux dernières, l'augmentation du risque était non significative. La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de production de pesticides avec un excès de risque de survenue de leucémies de 43 %.

Les résultats de ces différentes méta-analyses ne sont pas convergents que l'on considère le type de leucémie étudié, le groupe d'exposition (agriculteur, travailleurs en industrie) ou le type d'étude épidémiologique incluse (cas-témoins, cohortes). Par exemple, sur les 4 méta-analyses ayant combiné les études de cohortes, deux ont montré une augmentation statistiquement significative du risque alors que les deux autres non. Par ailleurs, la forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Au sein de la cohorte prospective AHS, l'incidence des leucémies et la mortalité observées chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides, les

applicateurs professionnels, et chez leurs conjoints, exposés aux pesticides dans leur ensemble, ne sont pas statistiquement différentes de celles de la population générale. Cependant, quand ces valeurs sont exprimées en incidence et mortalité relative, une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour la mortalité.

Les études de cohortes autres que celles de l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et les leucémies sont nombreuses en Europe, Amérique du Nord, Amérique centrale et Australie. La plus importante étude européenne fournit des données de suivi de 15 millions d'individus de cinq pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de leucémies chez les agriculteurs (hommes ou femmes) ni chez les jardiniers. En France, un risque significativement augmenté de décès par suite de leucémies a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles et une augmentation non significative a été observée chez des travailleurs dans la lutte contre les nuisibles en milieu urbain. La grande majorité des études européennes, soit neuf études, émanent d'Italie. Aucune augmentation de risque de leucémies chez les travailleurs agricoles ou utilisateurs de pesticides possédant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques n'est apparue dans les trois études d'Italie du Nord à l'exception d'une légère augmentation non significative observée chez les femmes et plus spécifiquement pour la forme myéloïde de leucémies.

Il est très difficile de conclure à partir des études de cohortes disponibles (AHS et autres) quant à l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et la survenue de leucémies. Les raisons principales sont le peu de cohérence existant entre les résultats de ces études et leur manque de puissance. Les tendances qui semblent néanmoins ressortir sont une augmentation de risque surtout observée dans les études de mortalité qui sont nettement plus nombreuses que les études d'incidence. Il n'est pas exclu que le risque puisse davantage concerner les leucémies de type myéloïde mais les différences avec le type lymphoïde semblent peu marquées. Dans la majorité des études faisant la distinction entre les valeurs de risque selon le sexe, un risque plus élevé a été rapporté chez les femmes exposées par rapport au risque observé chez les hommes.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et leucémies

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	+

+ d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

Une approche par famille chimique permet de faire ressortir les principales tendances et de pouvoir identifier les substances actives potentiellement concernées.

### **Organochlorés**

Un nombre important d'études s'est intéressé au lien entre exposition aux organochlorés et les leucémies. Dans la cohorte prospective AHS, la simple utilisation d'organochlorés (« *ever exposed* ») chez les applicateurs était associée à une augmentation du risque de leucémies à la limite du seuil de significativité statistique. Ce risque n'augmente cependant pas avec une augmentation de l'exposition et quand les individus faiblement exposés sont pris comme référence, l'association disparaît. L'approche par pesticide spécifique a montré des associations statistiquement significatives pour le lindane et l'heptachlore avec un doublement du risque de leucémies. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des leucémies a été observée chez les applicateurs pour la catégorie d'exposition la plus élevée au chlordane et à l'heptachlore. Des risques relatifs supérieurs à 1,5 ont été observés pour le chlordane, la dieldrine et le toxaphène, sans atteindre un niveau de significativité statistique.

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) a montré une augmentation significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition au toxaphène, le risque étant plus marqué pour la forme granulocytaire par rapport à la forme lymphoïde. Cette étude a également rapporté des valeurs nettement supérieures pour les femmes, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique.

Les résultats de la plupart des autres études de cohortes disponibles suggèrent un lien entre l'exposition aux organochlorés et le risque de leucémies. Toutefois, peu d'entre elles apportent des informations sur un agent spécifique et les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas. Les agents les plus fréquemment cités comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies sont le DDT, le lindane, l'heptachlore, le chlordane, la dieldrine et le toxaphène, sans pour autant que des effets significatifs aient été observés pour le DDT et la dieldrine.

### **Organophosphorés**

Plusieurs organophosphorés ont fait l'objet d'investigations au sein de la cohorte AHS et d'autres cohortes ou encore chez des groupes particulièrement exposés. Les résultats de la plupart des études suggèrent un lien entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de leucémies. Toutefois, peu d'entre elles apportent des informations sur un agent spécifique et les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas. Les substances actives

identifiées dans la cohorte AHS comme potentiellement impliquées dans la survenue de cette pathologie avec un excès de risque significatif sont le chlorpyrifos, le fonofos, le diazinon et le terbufos. L'augmentation de risque est non significative avec le malathion dans la cohorte AHS et significative dans une étude cas-témoins nichée chez les agricultrices. La grande majorité des autres études de cohortes d'individus professionnellement exposés à des pesticides incluant des organophosphorés ont montré une augmentation non significative du risque de leucémies. Signalons qu'à plusieurs reprises des risques augmentés ont été rapportés pour l'exposition des femmes par rapport aux risques observés chez les hommes.

### **Triazines**

Les investigations au sein de la cohorte AHS, d'autres cohortes ou d'études cas-témoins nichées n'ont pas permis de mettre en évidence une relation significative entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les leucémies même si des augmentations de risque non significatives ont parfois été observées avec l'atrazine, la simazine et la métribuzine.

### **Carbamates - thiocarbamates - dithiocarbamates**

Dans la cohorte AHS, l'exposition à 4 carbamates a été étudiée (deux herbicides, le butylate et l'éthyl-dipropylthiocarbamate ou EPTC, et deux insecticides, le carbaryl et le carbofuran). Les résultats portant sur les applicateurs exposés à l'EPTC montrent une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies pour la catégorie d'exposition la plus longue (avec un test de tendance également statistiquement significatif par rapport au groupe non-exposé). L'exposition au butylate a montré un risque accru de leucémies chez les applicateurs dans les groupes d'exposition les plus élevés mais sans jamais atteindre le seuil de significativité statistique et sans que les tests de tendance exposition-réponse soient significatifs, quels que soient le paramètre d'exposition utilisé (tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) ou le groupe de référence (non-exposés, faiblement exposés).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies (tous types confondus et pour la forme granulocytaire) suite à une exposition au mancozèbe (fongicide dithiocarbamate). Les valeurs de risque de leucémies étaient nettement supérieures (et significatives) pour les femmes par rapport aux hommes.

### **Chloroacétamides**

Dans l'Iowa, la dernière réactualisation des données de mortalité et d'incidence de travailleurs exposés à l'alachlore dans une industrie de production a

montré une augmentation de risque de leucémies tant en termes de mortalité que d'incidence et quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les fortes expositions) sans toutefois que ces augmentations ne soient statistiquement significatives. En revanche, un risque significativement accru d'incidence de leucémies de type myéloïde chronique a été rapporté.

Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de leucémie est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition à l'alachlore la plus élevée sans toutefois atteindre le seuil de significativité. Une tendance exposition-réponse a également été mise en évidence. Bien que l'interprétation de ces résultats soit limitée par le faible nombre de cas, ils suggèrent néanmoins une association possible entre l'exposition à l'alachlore et les leucémies.

### ***Hydrocarbures halogénés***

Trop peu de données sont disponibles pour conclure quant au risque de leucémies suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés. Toutefois, aucune donnée issue des études de cohortes disponibles ne met clairement en évidence une éventuelle augmentation de risque de leucémies.

### ***Phénoxyherbicides***

Les données épidémiologiques disponibles sur les deux phénoxyherbicides (MCPA et 2,4-D) pour lesquels une contamination aux PCDDs/PCDFs est peu probable, sont peu nombreuses et, pour un même agent, montrent peu de cohérence entre les résultats. Aucun effet significatif pertinent n'a été rapporté et si, dans certains groupes d'exposition, des tendances à l'augmentation de risque sont observées, elles ne présentent pas de gradient exposition-réponses et elles sont inversées dans d'autres groupes. Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure quant aux risques de leucémies que présentent ces agents.

### ***Autres substances actives de pesticides***

Des augmentations de risque ont parfois été observées sans atteindre le seuil de significativité statistique pour le glyphosate (Roundup), la trifluraline, l'imazéthapyr et la perméthrine.

## Familles et substances actives impliquées dans les excès de risques significatifs de leucémies

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Organochlorés (sans distinction)	Applicateurs	+
Lindane	Applicateurs	+
Heptachlore	Applicateurs	+
Chlordane + heptachore	Applicateurs	+
Toxaphène	Agriculteurs	+
<b>Organosporés</b>		
Chlorpyrifos	Applicateurs	+
Diazinon	Applicateurs	+
Fonofos	Applicateurs	+
Malathion	Agricultrices	+
Terbufos	Applicateurs	+
<b>Carbamates/thiocarbamates/ dithiocarbamates</b>		
EPTC	Applicateurs	+
Mancozèbe	Agriculteurs	+
<b>Chloroacétamides</b>		
Alachlore	Ouvriers en industrie de production	+

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée

NB : Les résultats sont issus des études de cohortes et des études cas-témoins nichées. Les études cas-témoins n'ont pas été analysées par famille et par substance active.

## Exposition aux pesticides et maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin, prolifération lymphoïde, est considérée comme appartenant à la grande catégorie des lymphomes depuis la nouvelle classification des maladies hématologiques. Elle représente environ 30 % de tous les lymphomes. C'est une hémopathie maligne caractérisée par la présence d'un petit nombre de cellules tumorales issues des lymphocytes B (cellules de Reed-Sternberg) au sein d'une réaction tissulaire abondante (lymphocytes T, histiocytes, polynucléaires éosinophiles...) pouvant s'accompagner de fibrose. La distribution est bimodale en fonction de l'âge avec un premier pic entre 15 et 35 ans, et un second pour les sujets de plus de 50 ans.

Avec 1 839 cas estimés en 2011, dont 50 % chez l'homme, le lymphome de Hodgkin se situe au 24<sup>e</sup> rang des cancers et représente 0,5 % de l'ensemble

des cancers incidents. Il se situe par sa fréquence au 19<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 21<sup>e</sup> rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale pour 100 000 personnes-années sont de 2,6 chez l'homme et de 3,1 chez la femme. Le sex-ratio est de 0,84.

Ce cancer se situe au 21<sup>e</sup> rang des décès par cancer et représente 0,2 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés pour 100 000 personnes-années sont respectivement de 0,4 et 0,2 chez l'homme et chez la femme.

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et maladie de Hodgkin sont très peu nombreuses par rapport à celles disponibles pour d'autres pathologies lymphohématopoïétiques comme les leucémies ou les lymphomes non-hodgkiniens.

Entre 1992 et 2009, 4 méta-analyses ont été publiées, incluant entre 12 à 30 enquêtes épidémiologiques publiées entre 1980 et 2003. Une méta-analyse concerne spécifiquement la maladie de Hodgkin et les 3 autres traitent de l'ensemble des cancers. En se référant aux types d'activités professionnelles considérés, 3 méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole et une concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production de pesticides. Les résultats des méta-analyses soulignent tous un excès de risque de survenue de maladie de Hodgkin allant de 9 % à 25 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale, cette augmentation de risque n'atteint toutefois le seuil de significativité statistique que dans 2 méta-analyses sur les 4. Ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes (réactualisation) et un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses. L'augmentation significative du risque la plus élevée est de 53 %, elle a été observée par la combinaison des études cas-témoins chez les agriculteurs. Par ailleurs, d'après ces méta-analyses, les risques observés dans les études combinées en provenance d'Europe sont très similaires à ceux observés dans des études regroupées en provenance des États-Unis, avec des augmentations significatives ou à la limite du seuil de significativité statistique, de l'ordre de 26 et 23 % respectivement. La combinaison des études portant sur des femmes n'a pas montré d'augmentation significative de risque.

Au sein de la cohorte AHS, l'incidence de la maladie de Hodgkin observée chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides, chez les applicateurs professionnels, et chez leurs conjoints, exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas augmentée, ou l'est légèrement mais sans être statistiquement différente de celle de la population générale. Quand les valeurs sont exprimées en incidence et mortalité relatives, cette augmentation du risque reste non significative dans les deux cas.

Sur les neuf études de cohortes (autres que l'AHS), l'étude européenne qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de 5 pays

nordiques (Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande) a montré une très légère augmentation d'incidence de maladie de Hodgkin chez les agriculteurs de sexe masculin mais une augmentation plus forte et statistiquement significative chez les agricultrices. Aucune des autres études européennes (Italie, Grande-Bretagne et Irlande) n'a présenté d'augmentation significative de risque de maladie de Hodgkin chez les utilisateurs de pesticides et travailleurs dans le secteur agricole. Une des deux études nord-américaines a mentionné une diminution (non significative) de risque de maladie de Hodgkin chez des agriculteurs canadiens alors que l'autre indique un risque accru de façon non significative de mortalité au sein d'une cohorte d'applicateurs de pesticides aériens.

Les données épidémiologiques disponibles ciblant des substances actives sont rares. Elles portent sur des nombres de cas extrêmement faibles et sont insuffisantes pour conclure quant aux risques de maladie de Hodgkin que pourraient présenter certaines des substances actives. Toutefois, seules les études de cohortes et les études cas-témoins nichées ont été analysées par famille et par substance active mais pas les études cas-témoins.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et maladie de Hodgkin

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Secteur professionnel agricole	±

± d'après les résultats de 4 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS)

### Exposition aux pesticides et myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse. Cette prolifération maligne s'accompagne, en général, de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou seulement d'une chaîne légère, et de manifestations osseuses cliniques ou radiologiques. Le myélome multiple est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. Les myélomes à IgA, IgD et à chaînes légères sont de plus mauvais pronostic que les myélomes IgG.

Chez l'homme et chez la femme, l'incidence du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives est en augmentation. En France, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale pour 100 000 personnes-années a augmenté de 2,2 % par an chez l'homme et de 1,8 % chez la femme entre 1980 et 2005, l'augmentation étant respectivement de 1,5 et 1,1 % entre 2000 et 2005.

En France, avec 5 930 nouveaux cas estimés en 2011, dont 54 % survenant chez l'homme, le myélome multiple des os et les maladies immunoprolifératives se

situent au 15<sup>e</sup> rang des cancers et représentent 1,6 % de l'ensemble des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés pour 100 000 personnes-années sont de 5,3 chez l'homme et 3,5 chez la femme. Le myélome est très rarement observé avant 40 ans et son incidence augmente avec l'âge chez l'homme et chez la femme. Le myélome multiple se situe au 14<sup>e</sup> rang des décès par cancer, et représente 2,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés pour 100 000 personnes-années sont respectivement de 2,3 et de 1,4 chez l'homme et chez la femme.

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et myélomes multiples sont nettement moins nombreuses que celles concernant les lymphomes non-hodgkiniens ou les leucémies.

Entre 1992 et 2009, six méta-analyses incluant entre 2 et 32 études publiées entre 1970 et 2007 ont été publiées. Deux méta-analyses portent spécifiquement sur les myélomes multiples, une sur les cancers hématopoïétiques et trois traitent de l'ensemble des cancers. Selon l'activité professionnelle, 4 méta-analyses considèrent l'exposition en secteur agricole, une concerne l'exposition en milieu industriel de production de pesticides et une se rapporte à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole. Ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes, un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses, et certaines sont des réactualisations.

Toutes ces méta-analyses montrent une augmentation de risque de survenue de myélomes multiples allant de 9 % à 39 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale. Cette augmentation de risque atteint le seuil de significativité statistique dans 3 méta-analyses sur les 4 portant sur des agriculteurs. L'augmentation est à la limite de la significativité statistique pour la quatrième méta-analyse chez les agriculteurs ainsi que pour celle reprenant les études menées dans le secteur agricole et non-agricole. L'augmentation n'est pas significative dans la méta-analyse concernant l'exposition de travailleurs en industrie. Les plus fortes augmentations significatives de risque ont été observées dans la méta-analyse portant sur les agriculteurs ayant travaillé au moins 10 ans dans une ferme ainsi que pour ceux qui ont été exposés au DDT.

Dans la cohorte AHS, l'incidence est augmentée sans toutefois atteindre le seuil de significativité chez les applicateurs professionnels, exposés aux pesticides dans leur ensemble. Une stratification par État (Iowa et Caroline du Nord) a mis en évidence une augmentation significative du risque de myélomes multiples chez les applicateurs en Caroline du Nord avec une augmentation des ratios d'incidence (41 %) et de mortalité (89 %) standardisés alors que cette augmentation reste non significative pour l'État de l'Iowa. Pour les conjoints des applicateurs privés pris dans leur ensemble, une diminution (non significative) de risque a été rapportée lors de la dernière réévaluation

des données de même que pour la sous-cohorte de Caroline du Nord. Les taux de mortalité dus aux myélomes multiples suivent la même tendance que les taux d'incidence.

Parmi les cohortes autres que l'AHS, l'étude nord européenne a montré une augmentation modeste mais significative et consistante de l'incidence de myélomes multiples chez les agriculteurs : pour les deux sexes et pour tous les Pays Nordiques excepté le Danemark. Une légère augmentation significative du risque de myélomes multiples a également été observée chez les hommes pratiquant le métier de jardinier. En France, un risque significativement augmenté de 59 % de décès par suite de myélomes multiples a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles. Chez les utilisatrices de pesticides à usage agricole en Grande-Bretagne, des risques significativement accrus de mortalité et d'incidence ont été rapportés mais avec des intervalles de confiance très larges. Cependant, des diminutions de risque (incidence ou mortalité) de myélomes multiples ont été observées dans d'autres études (Amérique du Nord et Centrale, Italie du Nord, Irlande, Costa-Rica, Australie).

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et myélome multiple

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++

++ d'après les résultats de 6 méta-analyses et de deux cohortes prospectives (AHS et cohorte nord européenne)

Les cohortes de travailleurs exposés principalement à une classe de pesticides ou à un pesticide bien spécifique sont peu nombreuses. Elles portent généralement sur un nombre de cas très limité ce qui rend extrêmement difficile l'étude de l'existence éventuelle d'une relation entre ce type d'exposition et les myélomes multiples. Signalons toutefois que les résultats de l'AHS suggèrent que le risque de myélomes multiples pourrait être augmenté suite à une exposition à la perméthrine (seul agent pour lequel une augmentation significative de risque a été observée à la plus forte dose). Une tendance à l'augmentation de risque avec certaines intensités d'exposition au glyphosate est observée sans être toutefois significative. Toutefois, seules les études de cohortes et les études cas-témoins nichées ont été analysées par famille et par substance active mais pas les études cas-témoins. L'utilisation de biomarqueurs précliniques de myélomes multiples comme le MGUS (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*), pourrait constituer une approche intéressante pour évaluer des hypothèses sur l'étiologie des myélomes multiples étant donné que l'exposition aux pesticides semble induire plus de cas de MGUS que de myélomes multiples proprement dits.

## Exposition aux pesticides et cancer de la prostate

Au niveau mondial, le cancer de la prostate est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme après celui du poumon. Cependant, son incidence varie selon les zones géographiques et les origines ethniques des populations. Les incidences les plus élevées sont dans les pays développés (Europe du Nord et de l'Ouest, Amérique du Nord) et dans les populations originaires de l'Afrique subsaharienne résidant dans des pays développés. À l'opposé, l'incidence est faible dans les pays de l'est et sud-est asiatique.

L'incidence du cancer de la prostate a augmenté significativement ces dernières décennies dans la plupart des pays du monde. Ceci s'explique en grande partie par le développement du diagnostic précoce combinant dosage du PSA (antigène spécifique prostatique) et biopsie prostatique. En France, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence, entre 1980 et 2005, a été de + 6,3 %. En revanche, la mortalité par cancer de la prostate s'est stabilisée voire ralentie dans la plupart des pays développés, conséquence du diagnostic précoce individuel de la maladie et de l'efficacité des traitements proposés.

En France, les projections pour l'année 2011 font état d'une incidence de 71 220 cas. Le taux d'incidence standardisé pour 100 000 hommes-années de 125,7 fait de la France un pays à incidence forte. Il est particulièrement élevé aux Antilles en lien avec les origines africaines de leur population. Le cancer de la prostate se situe au premier rang des cancers (tous sexes confondus) et représente 19,4 % de l'ensemble des cancers incidents. Le cancer de la prostate se situe au 4<sup>e</sup> rang des décès par cancer et représente 5,9 % de l'ensemble des décès. Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est de 10,8 pour 100 000 personnes-années.

L'étiologie du cancer de la prostate reste encore mal comprise. La survenue de la maladie résulte d'interactions complexes entre des facteurs de susceptibilité génétique, hormonaux et environnementaux. Un âge avancé, des antécédents familiaux au premier degré de cancer de la prostate et des origines africaines subsahariennes, constituent à ce jour les seuls facteurs de risque établis. La part contributive de l'environnement chimique généré par l'activité humaine dans la survenue de ce cancer est une question d'actualité. Parmi les substances chimiques incriminées, les pesticides tiennent une place particulière du fait de leur emploi universel et de leur diversité d'utilisation dans un contexte professionnel ou domestique.

Des études menées dès la fin des années 1960 aux États-Unis ont montré des taux de décès par cancer de la prostate significativement plus élevés dans les zones rurales qu'en population générale. Trois méta-analyses couvrant les études épidémiologiques d'incidence ou de mortalité de cancer de la prostate disponibles entre 1949 et 1994 ont montré un excès de risque significatif de survenue de cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 % dans les populations

rurales ou agricoles par rapport à la population générale. Cependant, le fait de résider dans des zones rurales n'est pas en soi synonyme d'utilisation de pesticides.

D'autres études se sont penchées sur les populations utilisant effectivement des pesticides, la plupart dans un contexte professionnel. Trois autres méta-analyses portant sur le risque de cancer de la prostate dans des populations effectivement exposées aux pesticides dans un contexte professionnel (des applicateurs de pesticides et des employés travaillant dans des usines de production de pesticides) ont montré des excès de risque significatif compris entre 12 et 28 %. Ce risque est plus important pour les applicateurs de pesticides et diffère selon les régions géographiques, le risque étant plus élevé en Amérique du Nord qu'en Europe.

La cohorte prospective *Agricultural Health Study* (AHS) aux États-Unis, menée auprès d'exploitants agricoles et d'applicateurs de pesticides, a confirmé le risque accru de survenue de cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (de l'ordre de 19 %) ainsi que chez les applicateurs professionnels de pesticides (de l'ordre de 28 %).

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	++

++ d'après les résultats de 6 méta-analyses et une étude de cohorte (AHS) prospective

Parmi les matières actives associés à un risque accru significatif, figurent le butylate (herbicide de la famille des carbamates) ainsi que, le terbufos (insecticide organophosphoré), mais à la limite du seuil de significativité statistique. Pour certaines matières actives, des associations ont été retrouvées en présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate. Il s'agit du butylate et des insecticides carbofuran, coumaphos, fonofos, perméthrine et à la limite du seuil de significativité, le phorate. Ces observations suggèrent que des facteurs de susceptibilité génétique liés à la maladie où des facteurs environnementaux à risque partagés par les membres d'une même famille, pourraient moduler le risque de survenue de cancer de la prostate en présence d'une exposition à un pesticide. Des études récentes montrant des interactions entre des variants génétiques situés sur la région 8q24 (connue pour contenir de nombreux loci à risque pour le cancer de la prostate) et l'exposition à certains pesticides (coumaphos, fonofos et perméthrine) soutiennent cette hypothèse.

Des études de type cas-témoins ont été réalisées ces dernières années en utilisant des mesures biologiques des expositions. Elles concernent exclusivement des

pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme. Ces études suggèrent des associations positives avec le chlordécone, la dieldrine, l'isomère  $\beta$  de l'hexachlorocyclohexane et le trans-nonachlore. Dans le cas du chlordécone, l'association retrouvée est modulée par certains polymorphismes du gène codant la chlordécone réductase, une enzyme qui métabolise cette molécule, ainsi que par la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate.

### Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer de la prostate

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Chlordécone	Population générale	++
Dieldrine	Population générale	±
$\beta$ HCH	Population générale	±
Chlordane (trans nonachlore)	Population générale	±
<b>Organosphorés</b>		
Coumaphos	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate	+
Fonofos	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate	+
<b>Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates</b>		
Butylate	Agriculteurs	+
Carbofuran	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate	+
<b>Pyréthrinoïdes</b>		
Perméthrine	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la prostate	+

++ d'après les résultats d'une étude cas-témoins avec une caractérisation par des marqueurs biologiques de l'exposition

+ d'après les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte AHS

± d'après les résultats d'études cas-témoins ou de cohortes

### Exposition aux pesticides et cancer du testicule

Le cancer du testicule est un cancer rare, environ 1 à 2 % des cancers toutes localisations confondues, et qui affecte principalement les jeunes adultes entre 20 et 35 ans. L'incidence est plus élevée dans les pays développés, en particulier dans le Nord de l'Europe, que dans les pays en voie de développement. L'incidence varie selon l'origine ethnique des populations, elle est plus élevée parmi les populations caucasiennes que parmi celles originaires de l'Afrique subsaharienne.

En France, avec 2 324 nouveaux cas estimés en 2011, le cancer du testicule se situe au 23<sup>e</sup> rang des cancers et représentent 0,6 % de l'ensemble des cancers incidents. Le taux d'incidence standardisé est de 7,4 cas pour 100 000 hommes-années. Ce taux fait de la France un pays à incidence élevée. Contrairement au cancer de la prostate, le cancer du testicule est peu fréquent aux Antilles françaises.

Il se situe au 22<sup>e</sup> rang des décès par cancer et représente 0,1 % de l'ensemble des décès. Le taux de mortalité standardisé est de 0,2 pour 100 000 hommes-années.

Une augmentation significative de l'incidence du cancer du testicule a été constatée ces dernières décennies dans la plupart des pays du monde, en particulier dans les pays où l'incidence y est déjà élevée.

L'étiologie du cancer du testicule est inconnue. Le seul facteur de risque unanimement reconnu est l'absence de descente ou la mauvaise descente testiculaire dans les bourses au cours du développement embryonnaire (cryptorchidie). Celle-ci intervient généralement avant la naissance. L'augmentation de l'incidence n'est expliquée ni par l'amélioration des procédures de diagnostic, ni par le vieillissement des populations.

La prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparée à celle des milieux urbains a été signalée pour la première fois en 1969 sans être confirmée dans les années suivantes. En 1985, une revue de la littérature mentionnait que sur six études portant sur le risque de survenue de cancer du testicule chez des populations agricoles, trois d'entre elles montraient des associations positives et trois autres aucune association.

Deux méta-analyses publiées en 1992 et en 1998, se sont intéressées aux études portant sur le risque de cancer (mortalité ou incidence) chez des populations résidant dans des régions rurales à forte activité agricole comparée à la population générale. Concernant le cancer du testicule, aucune n'a montré d'excès de risque.

La cohorte prospective AHS aux États-Unis après un suivi moyen de 10,8 années, n'a pas montré d'excès de risque de survenue de cancer du testicule ni chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides ni chez les applicateurs professionnels par rapport à la population générale.

Plusieurs autres études de cohorte se sont intéressées au risque de survenue ou de décès par cancer du testicule parmi des populations agricoles ou applicateurs de pesticides dans divers pays du monde (Suède, États-Unis, Finlande, Costa-Rica, Royaume-Uni, Danemark). Ces études n'ont pas globalement rapporté d'association significative. Trois études (États-Unis, Royaume-Uni, Finlande) ont présenté des excès de risque significatifs de survenue de cancer de testicule chez les applicateurs ou les sujets les plus exposés. L'étude

finlandaise a montré une relation dose-effet significative avec l'emploi d'herbicides, fongicides et insecticides.

Quelques études de type cas-témoins, dont une réalisée ces dernières années en France, n'ont pas permis de mettre en évidence d'association significative entre les activités agricoles ou de jardinage, et le risque de cancer du testicule.

Le risque de survenue de cancer du testicule chez les enfants d'agriculteurs ou d'applicateurs de pesticides a fait l'objet de deux études. L'une réalisée en Norvège chez les agriculteurs (sans information sur l'emploi de pesticides) a montré un excès de risque significatif alors que celle réalisée en Suède chez les applicateurs de pesticides n'a pas montré d'augmentation du risque.

### **Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer du testicule**

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	±

± d'après les résultats de deux méta-analyses et de plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et cas-témoins

Des études de cohortes centrées sur des travailleurs de l'industrie chimique ou bien exposés professionnellement à certaines matières actives (alachlore, DBCP, bromure de méthyle, herbicides de type phénoxy ou chlorophénols) se sont avérées globalement négatives à l'exception des hommes exposés au bromure de méthyle chez lesquels un excès de risque significatif de décès par cancer du testicule a été observé.

Finalement, des études s'appuyant sur la mesure biologique d'imprégnation à certains pesticides persistants (exclusivement organochlorés) dans le sang des cas et témoins ou dans le sang maternel de cas et de témoins tendent à montrer des associations positives significatives entre le risque de survenue de cancer du testicule et l'exposition à des chlordanes et au DDE. Une association positive a également été retrouvée avec l'hexachlorobenzène, mais à partir d'une étude portant sur un très faible effectif. Il faut souligner que l'exposition pendant la période prénatale, postnatale précoce, pré ou pubertaire, périodes sensibles pour le développement et la maturation du testicule, est rarement prise en compte dans les études.

## Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer du testicule

Famille Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Chlordane	Population générale	+
DDE	Population générale	+
<b>Hydrocarbure aliphatique bromé</b>		
Bromure de méthyle	Ouvriers en industrie de produits chimiques	+

+ d'après les résultats des études cas-témoins et d'une étude de mortalité

## Exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales

Les tumeurs du système nerveux central regroupent des entités diverses qui se développent à partir de cellules spécialisées du système nerveux central. On distingue principalement les tumeurs neuroépithéliales (représentées en majorité par les gliomes), les tumeurs des méninges, les tumeurs des nerfs crâniens et les lymphomes primitifs du système nerveux central. Les tumeurs neuroépithéliales représentent près de la moitié des tumeurs du système nerveux central. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules gliales entourant les neurones.

La diversité histologique des tumeurs cérébrales rend particulièrement complexe la comparaison des incidences estimées par les registres dans différentes régions, différents pays et sur des périodes de temps variables. L'incidence dans le monde des tumeurs cérébrales en 2008 est estimée globalement, à partir des registres généraux de cancer, à 3,5 pour 100 000 personnes-années.

Pour la France, les projections pour l'année 2011, font état de taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale pour 100 000 personnes-années) des tumeurs du système nerveux central malignes de 6,2 chez l'homme (2 680 cas) et de 4,3 chez la femme (2 089 cas). Cette localisation se situe au 16e rang chez l'homme et la femme de l'ensemble des cancers incidents. Le registre spécialisé de Gironde qui recense l'ensemble des types histologiques, estime l'incidence à 18,8 pour 100 000 habitants sur la décennie 2000-2009, et met en évidence une tendance globale à l'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales (incluant les tumeurs malignes et bénignes) sur la période 2000-2007 de 2,3 % par an.

Plusieurs hypothèses peuvent être énoncées concernant la progression de l'incidence : des modifications de l'enregistrement des tumeurs, des progrès dans les techniques diagnostiques et la prise en charge des patients, ou encore le rôle de facteurs étiologiques tels que les expositions environnementales.

En dehors des radiations ionisantes et de certains syndromes génétiques particuliers, les tumeurs cérébrales, quel qu'en soit le type histologique (gliomes, méningiomes, neurinomes, lymphomes,...) ne disposent à ce jour d'aucun facteur étiologique reconnu.

Le nombre d'études portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides reste aujourd'hui encore relativement limité, environ une vingtaine si on ne prend pas en compte les cohortes historiques et les études cas-témoins professionnelles générales qui n'explorent que très imparfaitement l'exposition aux pesticides ou portent sur un nombre de cas très faible.

Le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales a été initialement suggéré à partir des années 1980 par les résultats de cohortes historiques principalement en Amérique du Nord et en Scandinavie, qui montraient de manière répétée des excès de risque de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs. Cependant, dans ces études, la définition des tumeurs, généralement établie à partir des certificats de décès souffrait d'imprécisions, et les facteurs individuels ne pouvaient généralement pas être pris en compte.

Entre 1992 et 1998, trois méta-analyses ont été publiées. Deux synthétisent la littérature épidémiologique concernant les risques pour tous les cancers (mortalité et incidence) chez les agriculteurs et rapportent un excès de risque modéré de tumeurs cérébrales, significatif ou à la limite du seuil de significativité. La troisième couvrant la période 1981-1996, porte spécifiquement sur le risque de tumeurs cérébrales en milieu agricole et conclut à une élévation de risque de 30 % de ces tumeurs, statistiquement significative, retrouvée dans les analyses par type d'études (cohortes et cas-témoins) mais pas dans celles restreintes aux femmes agricultrices.

Compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les études de cohorte existantes dont la cohorte AHS sont limitées en termes de puissance et n'ont pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les tumeurs du système nerveux central. Toutefois, des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes historiques (applicateurs professionnels, gérants de terrains de golf...).

À partir des années 2000, les études cas-témoins ont inclus des séries de cas incidents, caractérisés sur le plan anatomo-pathologique, interrogés individuellement, avec reconstitution détaillée de l'historique des emplois et des expositions. Parmi la dizaine de publications, quelques unes ont mis en évidence des élévations significatives du risque de tumeur cérébrale. Elles ne sont néanmoins pas totalement comparables car elles se sont intéressées à des types histologiques variables (gliomes ou méningiomes), et se sont déroulées dans des contextes agricoles divers (viticulture, grandes cultures). Parmi elles, une étude cas-témoins menée en France en Gironde rapporte un triplement

significatif du risque de gliomes parmi les personnes ayant été les plus exposées aux pesticides en viticulture au cours de leur vie professionnelle. En raison de l'hétérogénéité des études existantes, il n'existe pas à ce jour de méta-analyse récente des données publiées.

Quelques études ont exploré l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la survenue de tumeur cérébrale. Il s'agissait principalement d'études écologiques, basées sur le lieu de résidence des sujets. L'exposition environnementale était alors définie comme le fait d'habiter sur une ferme ou à proximité, dans une zone à forte activité agricole ou à proximité d'une usine de production de pesticides. Certaines de ces études ont observé des associations positives. À noter qu'une étude écologique a également été menée concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France fondée sur les données du recensement agricole et a mis en évidence une élévation du risque de 11 % statistiquement significative pour les expositions viticoles.

### **Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales (gliomes, méningiomes)**

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	±

± d'après les résultats de trois méta-analyses, d'études de cohortes (AHS et autres) et d'études transversales

Il n'est pas possible aujourd'hui de mettre en cause des matières actives précises, voire des groupes de pesticides. Toutefois, une élévation de risque significative d'incidence de tumeurs cérébrales est rapportée dans l'AHS chez les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé de chlorpyrifos. Des données expérimentales chez l'animal, signalant des effets avec des dérivés nitrosés, n'ont pas été confirmées jusque-là par les études épidémiologiques existantes.

### **Exposition aux pesticides et mélanomes**

Les mélanomes cutanés sont des cancers peu fréquents mais dont l'incidence augmente régulièrement au niveau mondial et plus particulièrement dans les pays à haut niveau de vie.

Avec 9 784 nouveaux cas estimés en France en 2011 dont 47 % survenant chez l'homme, le mélanome se situe au 9<sup>e</sup> rang de l'ensemble des cancers incidents et représente 2,7 % des nouveaux cas de cancers. Il se place au 8<sup>e</sup> rang des cancers masculins (environ 4 680 cas estimés, soit 2,3 % de l'incidence des cancers masculins) et au 6<sup>e</sup> rang des cancers féminins (environ 5 100 cas estimés, soit 3,2 % de l'incidence des cancers féminins). Les taux d'incidence standardisés pour 100 000 personnes-années sont de 9,7 et 10,1

respectivement chez l'homme et la femme. Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence du mélanome est en forte augmentation en France depuis 1980 avec toutefois un ralentissement de cette évolution en 2000.

Le mélanome se situe au 16e rang des décès par cancer, et représente 1,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés pour 100 000 personnes-années sont respectivement de 1,7 et de 1,0 chez l'homme et chez la femme.

Les expositions aux rayonnements UV naturels et artificiels sont des facteurs de risque majeurs établis de longue date. Les facteurs de sensibilité individuelle à ces rayonnements sont essentiellement liés au phénotype cutané (présence et localisation anatomique de naevi, couleur de la peau, des yeux...). Les emplois en extérieur sont généralement associés à un excès de risque de ce type de cancers. À ce titre, les excès de mélanomes cutanés observés en milieu agricole ont été associés essentiellement à l'exposition aux rayonnements UV. Cependant, les études météorologiques sur les pesticides menées par des hygiénistes en Europe et en Amérique du Nord (essentiellement à l'initiative d'industriels dans le cadre de la réglementation de mise sur le marché pour ces derniers) ont montré depuis plusieurs décennies, que la voie majeure d'exposition aux pesticides en milieu professionnel était la voie cutanée.

Une méta-analyse publiée en 1992 montrait un excès significatif de risque de 15 % chez les agriculteurs, celle publiée en 1998 ne montrait pas globalement d'excès de risque et même un léger déficit de 5 %. Cependant, le méta-risque, restreint aux analyses des études cas-témoins, était en excès significatif de 15 %. Les populations étudiées étaient très hétérogènes avec des informations très sommaires sur les expositions professionnelles et souvent (sauf pour les études cas-témoins) une absence de prise en compte des facteurs de risque établis de mélanomes cutanés. Cinq études de cohortes (sur 23 répertoriées) montraient des excès de risque de mortalité significatifs et 6 études de cohortes (sur 19) montraient des excès de risque significatifs d'incidence au sein des populations agricoles et également chez des personnes sélectionnées pour leur exposition professionnelle aux pesticides (agriculteurs, jardiniers, vétérinaires, vétérans du Vietnam...). Sur les 4 études cas-témoins, 2 montraient un excès de risque significatif.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et mélanome cutané

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Populations agricoles	±

± d'après les résultats de deux méta-analyses et de plusieurs études de cohortes (AHS et autres) et d'études cas-témoins

Une seule étude, l'*Agricultural Health Study* documente le rôle de pesticides spécifiques (au niveau de la matière active) dans la survenue de mélanomes tout en prenant en compte les facteurs de risque majeurs connus de ces cancers. Dans cette étude, les mélanomes cutanés semblent associés de manière significative à l'utilisation des insecticides carbaryl, parathion et toxaphène ainsi que des fongicides dithiocarbamates (manèbe-mancozèbe).

### Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque de mélanome cutané

Familles Substances actives	Population concernée par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Toxaphène	Agriculteurs	+
<b>Organophosphorés</b>		
Parathion	Agriculteurs	+
<b>Carbamate/dithiocarbamates</b>		
Carbaryl	Agriculteurs	+
Manèbe/Mancozèbe	Agriculteurs	+

+ d'après les résultats d'une étude de cohorte (AHS)

### Exposition aux pesticides et maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien et la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle est liée à la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire qui s'accompagne de la présence de corps de Lewy. Son diagnostic est principalement clinique et il existe un risque d'erreur diagnostique avec d'autres causes de syndrome parkinsonien. Exceptionnelle avant 50 ans, sa fréquence augmente avec l'âge avec une incidence généralement comprise entre 50 et 200 pour 100 000 personnes-années après 60 ans. La maladie de Parkinson est environ 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

La maladie de Parkinson est considérée comme une maladie multifactorielle résultant dans la majorité des cas de l'effet de facteurs multiples, génétiques ou environnementaux. Les formes monogéniques ne concernent qu'une minorité de patients et ont souvent des caractéristiques particulières, notamment un âge de début précoce. En plus de ces formes monogéniques, plusieurs gènes de susceptibilité sont incriminés dans les formes sporadiques.

De nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques apportent des arguments en faveur d'un rôle de l'environnement. L'hypothèse d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides a été émise au début des

années 1980 suite à la survenue de plusieurs cas de syndrome parkinsonien après injection intraveineuse de 1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro pyridine (MPTP). Le MPTP est métabolisé en 1-méthyle-4-phenylpyridinium (MPP+), un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale possédant des propriétés neurotoxiques sur les cellules dopaminergiques. Cette molécule a une structure chimique proche de celle du paraquat, herbicide non sélectif commercialisé depuis les années 1960 et qui a été très largement utilisé (interdit aujourd'hui). Suite à cette observation, de nombreuses études ont porté sur la relation entre la maladie de Parkinson, le métier d'agriculteur et l'exposition aux pesticides.

Une méta-analyse sur la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides publiée en 2012 a inclus 46 études (39 études cas-témoins, 4 études de cohorte, 3 études transversales) réalisées jusqu'en novembre 2010 ; 40 études portaient sur les pesticides sans distinction, tandis que 15 portaient sur les herbicides, 15 sur les insecticides et 9 sur les fongicides<sup>96</sup>.

Cette méta-analyse montre que la plupart des études sur la relation entre exposition aux pesticides et maladie de Parkinson reposent sur une méthode sommaire d'évaluation de l'exposition (auto-déclarée, définition binaire de type oui/non) et n'ont pas souvent considéré les familles ou types de produits. Dans un peu plus de la moitié des études, les expositions professionnelles et non-professionnelles n'étaient pas distinguées, tandis que d'autres portaient exclusivement sur l'exposition professionnelle. Seules quelques études ont utilisé des méthodes d'évaluation de l'exposition plus sophistiquées comme des matrices emploi-exposition ou l'expertise individuelle des questionnaires d'exposition.

D'après cette méta-analyse, le risque de maladie de Parkinson était 1,62 (IC 95 % [1,40-1,88]) fois plus élevé chez les personnes exposées aux pesticides au cours de leur vie ce qui correspond à un excès de risque significatif de 62 %. Le risque était de 1,67 (IC 95 % [1,43-1,96]) pour les études cas-témoins (n=33), il était un peu plus faible pour les études de cohortes (n=4 ; OR=1,39 ; IC 95 % [0,92-2,10]), mais statistiquement non différent de celui des études cas-témoin. Il existait toutefois une hétérogénéité importante entre les études. Le seul facteur qui expliquait une partie de cette hétérogénéité était la méthode d'évaluation de l'exposition. Le risque était de 1,50 (IC 95 % [1,26-1,78]) pour les études avec une définition binaire (oui/non) de l'exposition auto-déclarée tandis qu'il était de 1,71 (IC 95 % [1,30-2,25]) pour les études sur l'exposition fréquente aux pesticides (auto-déclarée) et de 2,50 (IC 95 % [1,54-4,05]) pour trois études qui avaient défini l'exposition à partir du codage des métiers et dont les résultats ne dépendaient pas des déclarations des participants.

---

96. VAN DER MARK M, BROUWER M, KROMHOUT H, NIJSSEN P, HUSS A, et coll. Is pesticide use related to Parkinson's disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect* 2012, 120 : 340-347

Ces résultats sont en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson. Les différences des résultats en fonction des méthodes d'évaluation de l'exposition suggèrent que les méthodes les moins précises pourraient conduire à une sous-estimation du risque et qu'il s'agit de l'un des aspects qui pourrait être amélioré dans des études futures. Certaines des études avec une évaluation plus détaillée de l'exposition aux pesticides ont pu montrer une relation dose-effet en fonction de l'intensité de l'exposition.

D'après la méta-analyse, l'association est plus particulièrement présente pour les herbicides (OR=1,40 ; IC 95 % [1,08-1,81]) et les insecticides (OR=1,50 ; IC 95 % [1,07-2,11]). Parmi les herbicides, certaines études ont trouvé une association avec le paraquat ou le 2,4-D, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études. Parmi les insecticides, plusieurs études retrouvent des arguments en faveur d'une association avec les insecticides organochlorés.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Professionnelles et non professionnelles	++
Herbicides	Professionnelles et non professionnelles	++
Insecticides	Professionnelles et non professionnelles	++

++ d'après les résultats de la méta-analyse la plus récente

Des analyses récentes réalisées dans le cadre de la cohorte prospective de l'*Agricultural Health Study* ont pris en considération l'exposition aux pesticides en les regroupant en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie de Parkinson. Un risque deux fois plus élevé de maladie de Parkinson est observé chez les personnes exposées à un pesticide induisant un stress oxydant et un risque 1,7 fois plus élevé chez celles ayant utilisé un pesticide inhibant le complexe I mitochondrial. Dans chaque groupe, une association avec un pesticide spécifique a été observée, le paraquat (OR=2,5 ; IC 95 % [1,4-4,7]) et la roténone (OR=2,5 ; IC 95 % [1,3-4,7]) respectivement. Quant aux fongicides, bien que la méta-analyse ne retrouve pas d'association (OR=0,99), peu d'études ont porté sur cette famille de produits et des études complémentaires sont nécessaires.

D'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte finlandaise avec un suivi de plus 30 ans, l'augmentation de la concentration plasmatique de la dieldrine était associée à une augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson, le résultat n'étant significatif que chez les non fumeurs (OR=1,95 ; IC 95 % [1,26-3,02]).

De nombreuses questions demeurent quant à deux autres aspects importants de l'exposition. D'une part, bien qu'un petit nombre d'études aient montré

une relation dose-effet, principalement en fonction du nombre d'années d'exposition ou du nombre cumulé d'applications, des données quantitatives plus détaillées sont nécessaires pour mieux caractériser cette relation. D'autre part, il semble que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie de Parkinson débutent plusieurs années avant l'apparition des signes moteurs et il existe de nombreuses inconnues sur les fenêtres d'exposition pertinentes pour la maladie de Parkinson.

### Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque de maladie de Parkinson

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
Insecticides	Professionnelles ou non	++
Dieldrine	Population générale (non fumeur)	±
<b>Autres</b>		
Paraquat	Agriculteurs	+
Roténone	Agriculteurs	+

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes

+ d'après les résultats d'une cohorte ou deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

Plus récemment, quelques études ont exploré l'hypothèse d'interactions gènes-pesticides. Certaines d'entre elles ont rapporté des résultats préliminaires qui restent à répliquer à plus grande échelle sur l'implication éventuelle de certains polymorphismes (*ABCB1*, *GSTP*, *CYP2D6*, *PON1*).

Peu d'études ont porté sur le rôle de l'exposition non-professionnelle aux pesticides mais des résultats obtenus en Californie en combinant les lieux de résidence avec un registre d'utilisation de pesticides grâce à des systèmes d'informations géographiques sont en faveur d'une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les personnes vivant ou travaillant à proximité de champs traités par pesticides, le plus souvent par voie aérienne.

Aucune étude n'a étudié la relation entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et la maladie de Parkinson. De même, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le lien entre des expositions aux pesticides *in utero* ou pendant l'enfance et le risque ultérieur de maladie de Parkinson.

## Exposition aux pesticides et sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Il s'agit d'une affection neurodégénérative progressive responsable d'une faiblesse musculaire associée à une rigidité s'étendant progressivement et responsable du décès en médiane 19 mois après le diagnostic en raison de difficultés respiratoires et de troubles de la déglutition. Elle est secondaire à la dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière (corne antérieure), du tronc cérébral et du cortex cérébral. Il s'agit d'une maladie rare, environ 1,5 à 2,0 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, dont l'incidence, comprise habituellement entre 1,5 et 2,5 pour 100 000 personnes-années, augmente avec l'âge jusqu'à 80 ans environ puis diminue. Des études récentes suggèrent que la fréquence (mortalité, incidence) de la SLA a augmenté au cours des dernières décennies mais les raisons qui expliqueraient cette évolution restent mal connues.

Plusieurs facteurs, génétiques et environnementaux, interviennent vraisemblablement dans la majorité des cas de SLA. Parmi les facteurs de risque environnementaux, des études évoquent le rôle du tabac, du plomb, de l'exercice physique et des traumatismes répétés ou sévères, mais ces associations restent encore débattues et font l'objet de recherches complémentaires.

Deux méta-analyses récentes, ayant utilisé des méthodes différentes, sont disponibles et retrouvent une association entre l'exposition aux pesticides et la SLA ; l'une d'entre elles estimait un excès de risque significatif de 80 % (homme et femmes confondus) tandis que l'autre rapportait un excès de risque de 88 % (significatif) chez les hommes et de 31 % (non significatif) chez les femmes. Toutefois, les résultats individuels des études restent souvent peu concordants et le petit nombre d'études disponibles ne permet pas d'explorer correctement les sources d'hétérogénéité ou un biais de publication.

Sur les dix études cas-témoins répertoriées, une seule, en Californie, met en évidence une association significative chez les hommes après expertise de l'exposition par des hygiénistes industriels avec un doublement du risque chez les personnes exposées. Cette association est caractérisée par une relation dose-effet. L'association était du même ordre de grandeur pour les insecticides, les herbicides et pour les pesticides utilisés dans le cadre d'activités de loisir.

Compte tenu du caractère rare de la SLA, seules trois études de cohorte ont pu étudier cette pathologie. L'une d'entre elles, de nature rétrospective et conduite parmi des travailleurs d'une usine produisant l'herbicide 2,4-D, a retrouvé une association significative à partir de trois cas de SLA. Les deux autres études n'ont pas montré une association significative entre la SLA et l'exposition aux pesticides dans l'ensemble, mais retrouvent néanmoins une élévation du risque, quoique non significative, pour des expositions prolongées

ou certaines catégories ou familles de pesticides. À partir des données de la cohorte AHS, aucun résultat significatif n'a été obtenu pour les insecticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates), herbicides, fongicides ou fumigants mais le nombre de patients exposés à chacune de ces catégories de produits était faible.

### **Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et sclérose latérale amyotrophique (SLA)**

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs	±

± d'après les résultats de deux méta-analyses récentes

### **Exposition aux pesticides et maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une affection neurologique caractérisée par une atrophie cérébrale accompagnée de plaques séniles (dépôts extracellulaires de peptide  $\beta$ -amyloïde) et de dégénérescence neurofibrillaire (accumulation de protéine Tau hyperphosphorylée).

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé, et touche jusqu'à 40 % des sujets de 85 ans et plus. En dehors de l'âge et du sexe, le seul facteur de risque reconnu de la maladie est le génotype epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (APOE4). La proportion de cas familiaux est faible (de l'ordre de 10 %), ce qui suggère la possible contribution de facteurs environnementaux parmi lesquels les solvants, les champs électromagnétiques, le plomb, l'aluminium et les pesticides. Seule une dizaine d'études a aujourd'hui exploré l'hypothèse d'un lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer.

La moitié des études réalisées à ce jour reposaient sur un schéma cas-témoins. Compte-tenu des troubles de mémoire présentés par les sujets au moment de l'entretien, elles s'appuyaient sur des mesures indirectes de l'exposition : professions agricoles mentionnées sur les certificats de décès, données écologiques concernant l'usage de ces substances (quantités épandues dans la zone de résidence), interrogatoire des proches, ou bien avis d'experts ou encore matrice emploi-expositions. Dans ces circonstances, les paramètres d'exposition étaient le plus souvent sommaires ou imprécis. De plus le diagnostic de la maladie ne reposait pas nécessairement sur des critères internationaux validés. Parmi les cinq études, une seule étude canadienne trouve une élévation significative du risque de maladie d'Alzheimer de l'ordre du doublement pour les expositions aux pesticides (OR=2,17 ; IC 95% [1,25-3,70]).

Plus récemment, à compter des années 2000, trois cohortes prospectives, canadienne, américaine et française, ont apporté de nouvelles données. Elles

disposaient de diagnostics cliniques de la maladie reposant sur des critères validés. Le nombre de cas incidents identifiés au cours du suivi de ces cohortes (5 à 7 ans selon les études) variait de quelques dizaines à plusieurs centaines. Les informations concernant l'exposition avaient été recueillies auprès des sujets avant le début des troubles de mémoire et comportaient, dans deux cohortes, un calendrier professionnel détaillé. Dans ces trois études, des élévations significatives de risque de maladie d'Alzheimer étaient mises en évidence chez les personnes exposées aux pesticides, atteignant dans l'étude canadienne un quadruplement du risque pour les utilisateurs de défoliants et les fumigants, et dans les deux autres un doublement de risque en rapport avec l'utilisation des pesticides. L'excès de risque est de 40 % à 50 % (significatif ou à la limite du seuil de significativité) pour les pesticides en général, les organophosphorés ou les organochlorés dans l'étude américaine.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et la maladie d'Alzheimer

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs	+

+ d'après les résultats de trois cohortes prospectives

### Exposition aux pesticides et troubles cognitifs

Au cours du traitement de l'information, le cerveau met en œuvre des processus divers et complexes impliquant notamment la mémoire, l'attention, le jugement, la compréhension et le raisonnement, afin de produire des réponses adaptées. Un certain nombre d'agents environnementaux sont suspectés de perturber le bon fonctionnement du système nerveux central, probablement en interagissant avec les neuromédiateurs. Concernant les pesticides, leur impact potentiel sur le fonctionnement cérébral a été évoqué en raison de l'identification clinique d'altérations chroniques des fonctions cognitives dans les suites d'intoxications aiguës par des organophosphorés. À ce jour, près d'une quarantaine d'études épidémiologiques ont recherché des effets sur les fonctions neurologiques centrales des sujets professionnellement exposés aux pesticides.

Les premières études d'observation, menées dans les années 1990, visaient à étudier la fréquence de manifestations neurologiques chroniques à distance d'intoxications aiguës. Ces études transversales ont mis en évidence de manière convergente un abaissement des performances aux tests chez les sujets ayant été intoxiqués par des organophosphorés concernant diverses fonctions cognitives, notamment l'attention visuelle, la mémoire et l'abstraction. Cependant, le délai entre l'intoxication et l'examen cognitif était très variable (de quelques mois à plusieurs années voire décennies), de même que la nature des organophosphorés impliqués dans l'intoxication, et le mode d'intoxication.

Par la suite, une quinzaine d'études, également transversales, visaient non plus à déceler les effets retardés d'expositions massives sur les fonctions cognitives, mais à rechercher l'effet d'expositions chroniques, essentiellement professionnelles. La plupart de ces études se sont focalisées sur les insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que les organophosphorés. Seules cinq études ont également étudié d'autres insecticides tels que les organochlorés et les pyréthrinoides. Ces études se sont déroulées dans des contextes très divers, mais généralement caractérisés par l'importance de la lutte contre les insectes : culture du coton, vergers, élevage de moutons (désinsectisation par des organophosphorés), désinsectisation dans le cadre de la lutte contre la malaria ou utilisation de termiticides. La plupart de ces études ont conclu à des altérations des performances aux tests, impliquant en particulier l'attention, chez des sujets exposés professionnellement de manière chronique aux pesticides.

Peu d'études ont pris en considération la dimension longitudinale de l'impact des pesticides sur les fonctions cognitives et cherché à caractériser les performances chez un même sujet à plusieurs temps de son parcours professionnel (avant/après une journée de traitement, avant/après une saison, après plusieurs années d'exposition). Ces études, lorsqu'elles étaient de taille limitée, ou réalisées sur une période courte, ne concluaient généralement pas à une altération des performances cognitives.

Quatre cohortes prospectives incluant plusieurs centaines de personnes, et réalisant un suivi de plusieurs années ont été mises en place dans divers contextes agricoles. Elles ont permis d'étudier de manière longitudinale des effets à plus long terme, notamment en Gironde auprès d'ouvriers viticoles. Trois d'entre elles (Pays-Bas, France, Nicaragua) ont mis en évidence des dégradations des performances cognitives au cours du temps chez les personnes exposées aux pesticides. Un excès de risque significatif a été rapporté dans la cohorte des Pays-Bas. Mais, les résultats obtenus aux États-Unis dans l'*Agricultural Health Study* étaient peu concordants (altérations pour certains tests mais améliorations pour d'autres, différence d'effets selon les organophosphorés étudiés et selon les régions).

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et troubles cognitifs

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction) <sup>a</sup>	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës	+

+ d'après les résultats d'une méta-analyse récente regroupant la majorité des études de cohortes  
<sup>a</sup> Principalement insecticides organophosphorés

Quatre revues synthétisant les résultats de la quarantaine d'études concernant les effets des pesticides sur les performances cognitives, concluaient

globalement à un effet délétère des expositions aux pesticides sur le fonctionnement cognitif, de manière plus claire en présence d'intoxication aiguë. Les altérations observées concernaient un éventail large de fonctions neurologiques centrales.

Très récemment, une première méta-analyse rassemblant la majorité des études de cohortes (applicateurs et agriculteurs) confirme une augmentation significative de certains déficits cognitifs (attention, capacités visuo-motrices, abstraction verbale, perception) chez les agriculteurs après une exposition chronique aux pesticides.

Très peu d'études se sont intéressées à des pesticides autres que les organophosphorés et/ou les carbamates, mais elles ont également montré des associations positives. La réalisation de ces études implique de faire passer des tests neurocomportementaux aux sujets, et se déroulent lors d'entrevues en face à face. Ceci représente une limite concernant le nombre de personnes interrogées (rarement plus de quelques dizaines), mais permet une meilleure détermination des expositions, réalisée soit par questionnaire en face à face, soit par la mesure dans le sang de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase. Néanmoins, le niveau d'activité de ce biomarqueur n'est qu'exceptionnellement corrélé aux effets de santé observés, en raison notamment de la demi-vie brève des insecticides. Certaines études ayant quantifié les expositions ont montré qu'une durée d'exposition d'au moins 10 années semblait nécessaire pour voir apparaître les déficits. D'autres démontrent que les expositions les plus élevées s'accompagnent d'une détérioration plus nette des performances.

La mise en évidence de ces baisses de performance peut laisser craindre des détériorations s'aggravant au cours du temps, susceptibles de prédire ou d'accompagner des pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

### **Exposition aux pesticides et troubles anxio-dépressifs**

L'évaluation des troubles anxio-dépressifs au sein des populations soulève de nombreuses difficultés, la première d'entre elles étant de définir de manière claire et consensuelle des entités pathologiques, identifiables et dénombrables avec des outils épidémiologiques tels que des échelles d'évaluation et des questionnaires. Ainsi, les données d'incidence et de prévalence restent aujourd'hui largement débattues. En France, selon les études, la prévalence des épisodes dépressifs majeurs est évaluée entre 6 et 12 % et celle des symptômes dépressifs à 19 %.

Plusieurs travaux menés dans différents pays ont mis en évidence des taux de dépression et de suicide plus élevés en population agricole que dans la population générale. Ce constat s'appuie notamment sur des travaux en sociologie de la santé. Les particularités du mode de vie agricole ont suscité diverses études, dans l'objectif de décrire les conséquences sanitaires d'un habitat rural

très isolé, d'un réseau social restreint, et d'un accès aux structures de soins plus difficile. De plus, les conditions de travail en milieu agricole, caractérisées par différents facteurs de stress (pression temporelle liée à des journées de travail souvent longues, aléas saisonniers et météorologiques et difficultés économiques liées aux incertitudes de la consommation) jouent probablement un rôle important dans cette situation. Cependant, ces études n'apprécient généralement pas le rôle spécifique de l'usage des pesticides dans la survenue des troubles. Plusieurs de ces études suggèrent par ailleurs que la mortalité par suicide serait favorisée par le recours à des moyens plus fréquemment fatals (armes à feu, pendaisons, intoxications par des produits chimiques) auxquels les agriculteurs auraient un accès facilité.

L'hypothèse du rôle des pesticides dans l'apparition de symptômes dépressifs et d'anxiété est sous-tendue par leur possible interférence avec les nombreux neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, qui jouent un rôle majeur dans les processus mentaux et comportementaux. Dès la fin des années 1970, plusieurs observations de toxicologie clinique ont mis en évidence des syndromes dépressifs, troubles du sommeil, manifestations d'anxiété ou d'irritabilité chez des personnes ayant subi une intoxication aiguë par un pesticide, principalement de la famille des organophosphorés. Ces observations cliniques ont été suivies de quelques études épidémiologiques transversales comparant des paramètres psychiatriques dans des groupes de sujets ayant ou non subi une intoxication aiguë de manière plus ou moins ancienne. L'étude la plus importante, menée dans le Colorado auprès de plus de 800 personnes, mettait en évidence un doublement (à la limite du seuil de significativité) du risque de dépression en lien avec l'exposition aux pesticides, même lorsque d'autres facteurs de risque étaient pris en compte, telles que les difficultés financières.

Depuis la fin des années 1990, la possibilité de troubles anxio-dépressifs liés à des expositions prolongées, en dehors d'épisode d'intoxication aiguë, a été explorée dans une quinzaine d'études transversales ou cas-témoins, menées dans divers contextes agricoles, notamment ceux où l'emploi d'insecticides était particulièrement fréquent tels que l'élevage ovin, la culture du coton, celle du tabac, l'horticulture ou le maraîchage, la viticulture... Deux études menées au Royaume-Uni chez les éleveurs de moutons (bains d'insecticides organophosphorés pour le traitement externe des moutons) rapportent un risque significatif de dépression ou d'anxiété après exposition chronique aux insecticides.

Dans un contexte de grandes cultures, une étude cas-témoins nichée dans la cohorte de l'*Agricultural Health Study* a mis en évidence une élévation significative (de 7 à 11 %) du risque de dépression chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides et chez leurs conjointes, principalement s'ils signalaient un épisode d'intoxication aiguë ou d'exposition majeure, en particulier aux insecticides organophosphorés. Ce résultat est conforté par une autre vaste étude menée dans le Colorado où le risque de dépression apparaissait multiplié

par 6 chez les exploitants agricoles applicateurs et leurs conjointes signalant des troubles somatiques en relation avec l'utilisation de pesticides.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et troubles anxio-dépressifs

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction) <sup>a</sup>	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës, applicateurs	±

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans AHS et d'autres études transversales

<sup>a</sup> Principalement des insecticides organophosphorés

Les études portant sur le lien entre troubles anxio-dépressifs et expositions aux pesticides sont confrontées à la difficulté de disposer d'outils de mesure des troubles permettant de définir des effets à l'échelle de populations suffisamment larges, et à celle de reconstituer les expositions aiguës aussi bien que chroniques. Néanmoins, malgré ces limites, l'ensemble des résultats converge vers une plus grande fréquence de troubles anxieux et dépressifs chez les personnes exposées, aussi bien dans les suites d'expositions massives au décours d'intoxications aiguës que pour des expositions plus modérées mais prolongées.

L'étude du lien entre pesticides et suicide est encore plus complexe. Plusieurs études suggèrent un lien possible entre les expositions aux pesticides et les tentatives de suicide, sans qu'il soit réellement possible à partir des données existantes de distinguer le rôle spécifique des pesticides de celui d'autres facteurs présents en milieu agricole, ni de déterminer avec certitude le sens de la relation : les populations exposées aux pesticides sont-elles plus vulnérables vis-à-vis du risque de suicide ou leur vulnérabilité s'associe-t-elle à une plus grande probabilité d'exposition ?

L'éventualité d'effets psychiatriques liés aux expositions aux pesticides soulève des questions de santé publique importantes. Elle pourrait, dans une certaine mesure, contribuer à expliquer les excès de suicide en milieu agricole observés dans de nombreux pays. Elle interroge également sur le risque possible d'accidents pouvant découler de troubles de l'attention secondaires à des perturbations de l'humeur. Elle met également en garde sur l'accessibilité par ces populations, mais également pour la population générale, de substances permettant un acte suicidaire.

### Exposition aux pesticides, grossesse et développement de l'enfant

Les périodes du développement embryonnaire, fœtal et de la petite enfance sont particulièrement sensibles aux pollutions environnementales. Les expositions à des toxiques chimiques au cours de ces périodes de vulnérabilité accrue

peuvent être responsables de pathologies et de handicaps chez le nouveau-né, chez l'enfant ou durant la vie entière. Les effets sanitaires pouvant résulter de ces expositions sont des événements survenant pendant la grossesse (avortements spontanés, malformations congénitales, diminution du poids de naissance ou de la durée de gestation), des altérations fonctionnelles apparaissant après la naissance et affectant entre autres le système reproducteur, le métabolisme et la croissance, le développement psychomoteur et intellectuel et le comportement de l'enfant, ou encore le développement de cancers chez l'enfant.

Les conséquences d'une exposition précoce doivent être évaluées séparément pour les pesticides utilisés récemment dont l'une des caractéristiques est une faible persistance dans l'environnement (pesticides non persistants) et pour les pesticides persistants, en particulier organochlorés pour lesquels la voie d'exposition est maintenant principalement alimentaire car la plupart sont interdits d'usage en France y compris pour l'usage professionnel.

En milieu professionnel, de nombreuses études ont été conduites sur les conséquences d'une exposition aux pesticides non persistants pendant la grossesse, principalement chez des femmes travaillant en milieu agricole ou à l'entretien des jardins, en milieu horticole, dans des serres ou comme vétérinaires. Ces études ont mis en évidence un accroissement du risque de morts fœtales et de malformations congénitales. Deux méta-analyses récentes, l'une sur les fentes orales, l'autre sur les hypospadias montrent des excès de risque significatifs de 37 % et 36 % respectivement. En revanche, il n'a pas été mis en évidence globalement d'atteintes de la croissance fœtale (poids de naissance ou durée de la grossesse) sauf en présence d'une susceptibilité génétique particulière chez la mère (polymorphisme de PON1). Une altération de la motricité fine et de l'acuité visuelle chez les enfants de mères travaillant en horticulture a été mise en évidence dans deux études récentes conduites en Équateur. Aucune étude n'a été menée sur les atteintes de la croissance de l'enfant.

En population générale, l'exposition à des pesticides non persistants résultant de la proximité du lieu de résidence à des zones agricoles ou d'un usage domestique de pesticides a été associée à une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier, des malformations cardiaques, des malformations de la paroi abdominale et des membres ou des anomalies du tube neural. Une étude signale un excès de risque significatif d'hypospadias. Aucune étude n'a été répertoriée sur les conséquences de l'exposition au domicile aux pesticides non persistants sur la croissance de l'enfant. Dans les études, les utilisations à domicile sont souvent mal caractérisées, ce qui rend difficile d'évaluer la plausibilité biologique de ces associations.

Plusieurs études ont permis d'impliquer certaines familles ou substances actives de pesticides.

## Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et développement de l'enfant

Exposition/populations	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse	Malformations congénitales	++
	Morts fœtales	+
	Neurodéveloppement	±
Exposition aux pesticides au domicile (proximité, usages domestiques)	Malformations congénitales	+

++ d'après les résultats d'une méta-analyse

+ d'après les résultats de plusieurs cohortes et cas-témoins

± d'après les résultats de deux études transversales

### Organochlorés

De nombreuses études ont porté sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux pesticides persistants principalement organochlorés comme le DDT ou son métabolite le p,p'-DDE, le lindane, l'hexachlorobenzène (HCB), l' $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -hexacyclohexane (HCH). La très longue demi-vie biologique de ces pesticides a permis dans la plupart des études d'utiliser la concentration de ces molécules ou de leurs métabolites dans le sang maternel ou le sang de cordon comme marqueur de l'exposition prénatale. Malgré plusieurs études récentes sur le sujet, il n'a pas été mis en évidence de façon convaincante de lien entre l'exposition *in utero* à ces pesticides et une augmentation du risque de malformations génitales chez le garçon. De même à l'heure actuelle, il n'y a pas d'évidence d'un impact sur la croissance fœtale et les résultats sont discordants sur le neurodéveloppement de l'enfant. Récemment, une étude française a montré que l'exposition prénatale au chlordécone était associée à un plus faible score sur des tests neurologiques à l'âge de 7 mois, visant à évaluer la vitesse d'acquisition visuelle et la motricité fine. Enfin, il existe de fortes présomptions selon lesquelles l'exposition *in utero* au p,p'-DDE ou HCB (les 2 composés étudiés principalement), aurait un impact sur la croissance et le développement de l'obésité chez l'enfant.

### Organophosphorés

Dans la plupart des études analysées, l'exposition a été évaluée par la mesure de traces de métabolites dans les urines maternelles. Plusieurs études de cohortes prospectives mères-enfants rapportent une diminution de la croissance fœtale, associée à une exposition prénatale aux insecticides organophosphorés en interaction avec PON1. Les effets les plus étudiés et pour lesquels les résultats sont les plus concordants sont les atteintes du neurodéveloppement de l'enfant en lien avec l'exposition domestique à des pesticides organophosphorés de la mère pendant la grossesse. C'est ainsi que des déficits de développement cognitif ont été observés chez les enfants de 2-3 ans, associés à des altérations de la motricité

fine et de l'acuité visuelle, à une réduction de la mémoire à court terme ainsi qu'à des difficultés attentionnelles, des troubles du comportement, principalement de type hyperactivité, et à la présence de comportements évocateurs de troubles autistiques. Les études ayant évalué le développement des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans montrent une diminution du QI global et de la mémoire de travail. L'existence d'une susceptibilité génétique (PON1) de la mère ou de l'enfant semble moduler la force de ces associations. Il est à noter cependant que la plupart des études ont été conduites aux États-Unis dans des minorités ethniques ou des populations à faibles revenus soumises à d'autres expositions environnementales et d'autres vulnérabilités qui peuvent interférer avec les associations observées. Les substances actives identifiées sont principalement le chlorpyrifos puis le malathion et le méthyl parathion.

### ***Triazines***

Deux études de cohortes, dont une française, confirment une augmentation significative du risque de retard de croissance intra-utérin en lien avec une exposition résidentielle maternelle à l'atrazine utilisant (pour l'étude française) une mesure de biomarqueurs urinaires d'exposition à l'atrazine. Plusieurs études ont utilisé les concentrations de triazines dans les eaux de distribution ou la distance aux zones de culture comme marqueurs de l'exposition possible dans les populations locales. Deux études écologiques suggèrent un excès de risque de toutes malformations ou de malformations de la paroi abdominale. Deux autres (transversale et cas-témoins) sont compatibles avec une légère augmentation du risque en particulier pour les malformations des membres ou de la paroi abdominale mais aucune association n'a été retrouvée avec le risque de malformations du tube neural.

### ***Carbamates***

Une étude de cohorte conduite aux Philippines met en évidence une association entre l'exposition prénatale au propoxur mesuré dans le méconium et de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans. Par ailleurs, une étude transversale a rapporté un lien entre exposition prénatale au propoxur et une diminution de la taille à la naissance.

### ***Phénoxyherbicides***

Dans une étude de cohorte rétrospective au Canada en milieu agricole, une augmentation significative du risque de morts fœtales est rapportée après une exposition préconceptionnelle aux phénoxyherbicides (de même qu'au glyphosate). Une étude transversale au Minnesota montre une augmentation de risque de diverses malformations qui semble associée à une exposition résidentielle aux fortes doses de phénoxyherbicides en relation avec les types de cultures dans les zones agricoles.

## Familles et substances actives impliquées de manière significative dans les effets sur la grossesse et le développement de l'enfant

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
p,p'-DDE	Croissance pondérale Neurodéveloppement	++ ±
HCB	Croissance pondérale	+
Chordécone	Neurodéveloppement	+
<b>Organophosphorés</b>		
Sans distinction	Neurodéveloppement Croissance fœtale	++ + Interaction avec PON1
Chlorpyrifos Malathion Méthyl-parathion	Neurodéveloppement	+ Interaction avec PON1
<b>Triazines</b>		
Sans distinction	Morts fœtales Malformations congénitales	± ±
Atrazine	Croissance fœtale	+
<b>Carbamates/thiocarbamates</b>		
Sans distinction	Morts fœtales	±
Propoxur	Neurodéveloppement Croissance fœtale	+ +
<b>Phénoxyherbicides</b>		
Sans distinction	Morts fœtales Malformations	± ±
<b>Aminophosphonates glycine</b>		
Glyphosate	Morts fœtales	±

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes

+ d'après les résultats d'une cohorte ou de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une cohorte rétrospective

Les données analysées montrent de nombreuses évidences épidémiologiques d'un impact possible de l'exposition prénatale aux pesticides sur le développement de l'enfant à court et à moyen terme. D'autres conséquences (allergies, maturation sexuelle, diabète...) devraient être évaluées grâce à des cohortes mères-enfant (avec inclusion pendant la grossesse).

## Exposition aux pesticides et cancers de l'enfant

L'incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine selon les registres pédiatriques nationaux était estimée à 157 cas par million chez les enfants de moins de 15 ans entre 2000 et 2004, soit environ 1 500 enfants de moins de 15 ans chaque année, avec un *sex-ratio* homme/femme de 1,2. Ils constituent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de plus de 1 an, et environ 1 enfant sur 500 est atteint de cancer avant l'âge de 15 ans dans les pays industrialisés. Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies (29 %, en particulier les leucémies aiguës lymphoïdes les plus fréquentes et les leucémies aiguës myéloïdes), les tumeurs du système nerveux central (23 %), les lymphomes (12 %) et les neuroblastomes (8 %). Près de 50 % des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans, avec l'incidence la plus élevée au cours de la première année de vie.

Peu de facteurs de risque ont été identifiés. Les facteurs génétiques connus concernent un petit nombre de cas. Certains cancers sont héréditaires (comme le syndrome de Li-Fraumeni) ou favorisés par des affections héréditaires (comme la neurofibromatose de von Recklinghausen) et par la trisomie 21. Plusieurs facteurs de risque de développer un cancer dans l'enfance ont été établis : exposition aux radiations ionisantes à forte dose pour la leucémie et le cancer de la thyroïde, infections virales (Epstein-Barr, herpès HHV-8) à l'origine de cancers de l'enfant comme les lymphomes ou les maladies de Kaposi.

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et cancers de l'enfant sont nombreuses et ont été rassemblées récemment dans plusieurs méta-analyses, partiellement redondantes car incluant plusieurs études communes. Ces méta-analyses sont principalement consacrées au risque de leucémie en relation avec les expositions professionnelles des parents (2 méta-analyses) ou avec les expositions résidentielles (3 méta-analyses).

Concernant les expositions professionnelles des parents, les conclusions des deux méta-analyses (respectivement 31 et 25 études) sont très proches. Elles ne montrent pas de lien avec l'exposition professionnelle du père aux pesticides, mais rapportent un degré d'hétérogénéité important. En revanche, lors d'une exposition professionnelle maternelle aux pesticides en période prénatale, le risque de leucémie est significativement augmenté de 60 % pour l'une et de plus de 100 % pour l'autre, plus particulièrement lorsqu'il s'agit d'insecticides et d'herbicides avec une très faible hétérogénéité entre les études. Le risque concerne plus spécifiquement les leucémies aiguës myéloïdes.

Une des trois méta-analyses (17 études) sur les relations entre l'exposition résidentielle aux pesticides et le risque de leucémie de l'enfant montre une augmentation significative de 54 % du risque de leucémie suite à une exposition aux pesticides pendant la grossesse, en particulier aux insecticides et herbicides. Un accroissement significatif du risque de leucémie chez l'enfant de

38 % est également associé à l'exposition pendant l'enfance aux pesticides en général et il est plus important (61 %) lors d'une exposition aux insecticides. Il faut noter un niveau d'hétérogénéité élevé lors de l'analyse des expositions pendant la grossesse, qui est réduit lorsque le type de pesticides ou le type de leucémie est pris en compte (risque plus élevé pour les leucémies aiguës lymphoïdes), alors que les études portant sur les risques liés aux expositions pendant l'enfance montrent une bonne homogénéité.

La seconde méta-analyse (13 études) conclut également à un excès de risque significatif en cas d'exposition résidentielle pendant la grossesse (plus du double) ou pendant l'enfance (65 %) en particulier lors d'une exposition à l'intérieur du domicile, à des insecticides, et avec des niveaux d'hétérogénéité tout à fait acceptables.

La troisième méta-analyse rassemblant 6 études s'intéresse spécifiquement au risque de leucémie aiguë lymphoïde de l'enfant et montre un accroissement significatif de l'ordre de 37 % du risque en cas de traitement du domicile par des professionnels pendant la grossesse, avec une hétérogénéité modérée entre les études.

Le rôle de l'exposition professionnelle du père ou de la mère à des pesticides sur le risque de tumeurs cérébrales de l'enfant a été évalué dans une méta-analyse récente (19 études). Elle conclut à une augmentation significative du risque en lien avec une exposition professionnelle de la mère, mais également du père, comparable dans les études cas-témoins (30 %) et dans les études de cohorte (53 %), principalement au cours de la période prénatale, et en lien avec les tumeurs astrogliales, et avec une bonne homogénéité entre les études.

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer de l'enfant

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse	Leucémie	++
	Tumeurs cérébrales	++
Exposition résidentielle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse ou chez l'enfant	Leucémie	++

++ d'après les résultats d'une méta-analyse récente

### Exposition aux pesticides, fertilité et fécondabilité

Chez l'homme, la fertilité peut être estimée par l'examen quantitatif et qualitatif du sperme ainsi que par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Chez la femme, la fertilité est estimée par le rythme ovulatoire et par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Les procédures chez l'homme, fondées principalement sur l'examen du sperme,

rendent compte directement du bon ou mauvais fonctionnement de la spermatogénèse. En revanche, l'étude du rythme ovarien chez la femme n'est qu'un indicateur imprécis de la réserve ovarienne. De ce fait, l'étude du bilan hormonal et la réalisation d'examen complémentaires, tels que l'échographie ovarienne, sont nécessaires pour estimer la fertilité.

Le processus qui aboutit à une conception est la résultante de la fertilité de chacun des partenaires. La fertilité du couple, dénommée fécondabilité, peut être estimée également de manière indirecte en mesurant le délai nécessaire à concevoir (DNC), c'est-à-dire le temps qui sépare l'arrêt d'une contraception d'une conception lorsque celle-ci est désirée.

On estime que dans les pays industrialisés un couple sur 7 consultera au cours de sa vie reproductive pour infécondité. Mais l'évolution de cet indicateur au cours du temps ne constitue pas un indicateur approprié de la prévalence et de l'évolution séculaire de l'infertilité. L'augmentation de l'offre de soins, couplée au développement de la procréation médicalement assistée, a favorisé le développement des consultations pour infécondité du couple.

De nombreux travaux ont suggéré l'existence d'un déclin séculaire de la qualité du sperme chez l'homme au cours de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Des hypothèses biologiques ont été avancées en lien avec la dispersion de substances chimiques dans l'environnement susceptibles de porter atteinte à la fonction de reproduction. Parmi elles, figurent des reprotoxiques mais aussi ce qui est convenu d'appeler des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances présentant des propriétés hormonales (xénohormones) ou capables d'interférer avec la synthèse, le métabolisme, le transport et l'action des hormones. Les pesticides, possédant ce type de propriétés, largement utilisés tant dans un contexte professionnel que domestique, ont retenu fortement l'attention comme hypothèse explicative, au moins partielle, du déclin séculaire de la qualité séminale.

Les résultats des nombreuses études, conduites sur les liens entre fécondité masculine et l'exposition aux pesticides sans distinction précise sur les matières actives ou familles chimiques, sont assez contradictoires. En France, une étude transversale (publiée en 2009) a été réalisée parmi des hommes consultant pour infécondité du couple, couplée à une estimation de l'exposition professionnelle à des pesticides par questionnaire. L'exposition à des pesticides a été retrouvée associée à un risque augmenté, à la limite du seuil de significativité statistique, de présenter des paramètres séminaux en dessous des normes de référence de l'OMS.

Les études portant sur l'impact des pesticides sur la fertilité féminine sont au contraire peu nombreuses. Plusieurs raisons peuvent être avancées. Dans le secteur professionnel, les tâches exposant aux pesticides, en particulier l'épandage, sont principalement dévolues aux hommes. Par ailleurs, la fertilité féminine sous l'angle biologique est plus difficile à évaluer que la fertilité masculine. Aux

États-Unis, des femmes infertiles ont été comparées à des femmes fertiles provenant du même centre médical. Le fait de préparer et d'appliquer des pesticides au cours des deux années précédant la recherche d'une conception a été identifié comme un facteur de risque significatif d'infertilité. Plusieurs études en Europe se sont intéressées à la fécondabilité de femmes travaillant dans des serres, principalement dédiées à la floriculture. Au Danemark, une fécondabilité diminuée, à la limite du seuil de significativité statistique, a été retrouvée chez celles qui appliquaient des pesticides. Un résultat similaire fut observé aux Pays-Bas, mais cette fois-ci lorsque l'analyse portait sur les primipares.

Certaines études ont été réalisées parmi des populations exposées professionnellement à une famille chimique représentant la principale catégorie d'exposition en termes de fréquences et d'intensité. Cependant, le classement par familles chimiques ne préjuge pas forcément d'un mécanisme d'action ou de propriétés toxicologiques communes des matières actives qui la composent.

### **Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et impact sur la fertilité, et la fécondabilité**

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle aux pesticides (sans distinction)	Paramètres séminaux inférieurs aux normes OMS, infertilité, faible fécondabilité	+

+ d'après de nombreuses études transversales

### **Organochlorés**

Parmi les organochlorés, c'est principalement le DDT et son métabolite persistant le DDE qui ont été étudiés. Les études transversales réalisées parmi des populations exposées professionnellement au DDT ou résidentes dans des zones où l'usage de ce dernier fut important (Mexique, Afrique du Sud) tendent à montrer des associations entre l'exposition et la dégradation de divers paramètres spermatiques. En revanche, les études menées en population générale aboutissent à des résultats contradictoires. Seules celles réalisées parmi les populations Inuits, forts consommateurs de denrées animales contaminées (situés au sommet de la chaîne trophique) par le DDE, montrent assez fréquemment des associations avec des atteintes spermatiques et un délai nécessaire à concevoir allongé. En Californie, une étude transversale réalisée parmi des agricultrices n'a pas montré d'association entre le délai nécessaire à concevoir et la concentration circulante en DDE ou en DDT. Une étude chinoise réalisée parmi des femmes récemment mariées, travaillant dans l'industrie textile et sans enfant, a montré une association significative entre des concentrations croissantes circulantes en DDT et le risque d'avoir un cycle menstruel court (<21 jours).

Aux États-Unis, l'exposition des ouvriers d'une usine de production du chloroforme a entraîné des effets sur certains paramètres de la qualité séminale

(mobilité spermatique en particulier) sans entraîner de conséquences sur la fécondité. Les effets se sont avérés être réversibles au cours du temps suite à l'arrêt de l'exposition. Une étude récente réalisée aux Antilles parmi des ouvriers agricoles ayant employé le chlordécone dans les cultures bananières n'a pas montré d'associations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone des ouvriers agricoles et leur fertilité estimée par l'examen des paramètres spermatiques et les concentrations circulantes en hormones de la reproduction. Cette absence d'association est expliquée par le fait que les concentrations sanguines en chlordécone étaient largement inférieures à la concentration seuil nécessaire à l'apparition de troubles testiculaires.

### ***Organophosphorés***

Concernant les organophosphorés, l'étude cas-témoin menée parmi des ouvriers en usine de production et les études transversales sur des agriculteurs exposés professionnellement, principalement en Amérique Centrale et du Sud, convergent en montrant des atteintes des caractéristiques spermatiques. En Malaisie, des agriculteurs exposés simultanément au malathion et au paraquat comparés à des agriculteurs non utilisateurs de ces produits, présentaient de manière significative un volume séminal réduit ainsi qu'une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes. Ces observations sont cohérentes avec des données expérimentales chez le rongeur. Une étude réalisée parmi des ouvriers agricoles de la banane en Guadeloupe, spécifiquement exposés à certains organophosphorés, n'a pas montré d'association. Les rares études menées en population générale ne sont pas suffisamment informatives.

### ***Pyréthroïdes***

Les effets spermatiques et testiculaires du fenvalérate ont été montrés chez des ouvriers travaillant dans des usines de production de cet insecticide lors de plusieurs investigations en Chine. Les études toxicologiques réalisées chez les rongeurs soutiennent la toxicité testiculaire du fenvalérate.

Les études transversales s'adressant aux pyrétroïdes, réalisées exclusivement en population consultant pour infécondité, tendent à montrer des associations avec des atteintes spermatiques, mais leur nombre réduit ainsi que l'approche méthodologique (études de corrélations) limitent leurs portées.

### ***Hydrocarbures aliphatiques bromés***

L'emploi du dibromochloropropane (DBCP) dans diverses régions du globe, en particulier en zones tropicale et sous-tropicale, a entraîné des dizaines de milliers de cas d'infertilité permanente ou temporaire chez des travailleurs agricoles en particulier en cultures bananières et d'ananas et chez les employés d'usine de production. C'est aussi le cas du dibromure d'éthylène, un fumigant

halogéné utilisé dans diverses cultures sous-tropicales et tropicales en remplacement du DBCP. Ces observations sont conformes aux données expérimentales disponibles chez l'animal. La toxicité du DBCP est en grande partie expliquée par ses effets sur les spermatogonies, cellules souches testiculaires, entraînant des conséquences irréversibles sur la spermatogenèse.

### **Carbamates**

Le carbaryl a été largement employé comme insecticide dans de nombreuses activités agricoles (principalement cultures fruitières et céréalières) et non agricoles (entretien des parcs, jardins et pelouses). Des études réalisées parmi des ouvriers travaillant dans une usine de production de carbaryl aux États-Unis et en Chine ont montré que les sujets exposés, présentaient une proportion plus élevée d'anomalies des spermatozoïdes. Une étude réalisée en population générale parmi des hommes consultants pour infécondité du couple aux États-Unis (potentiellement exposés à de nombreux pesticides) a rapporté des associations significatives entre les concentrations croissantes de métabolites urinaires du carbaryl (carbaryl-naphtol) et des atteintes des spermatozoïdes et des altérations des taux de testostérone. La toxicité spermatique du carbaryl a été également constatée chez le rongeur suite à des expositions par voie orale.

### **Familles et substances actives impliquées de manière significative dans les atteintes spermatiques et la fertilité**

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
<b>Organochlorés</b>		
p,p'-DDE	Atteintes spermatiques/DNC allongé	+
Chlordécone	Atteintes spermatiques	+
<b>Organophosphorés</b>		
Sans distinction	Atteintes spermatiques	+
Malathion + Paraquat	Atteintes spermatiques	+
<b>Pyréthrinoïdes</b>		
Sans distinction	Atteintes spermatiques	+
Fenvalérate	Atteintes spermatiques	+
<b>Hydrocarbures aliphatiques bromés</b>		
Dibromure d'éthylène	Atteintes spermatiques	+
Dibromochloropropane (DBCP)	Atteintes spermatiques/ infertilité	+++ (lien de causalité établi)
<b>Carbamates</b>		
Carbaryl	Atteintes spermatiques	+

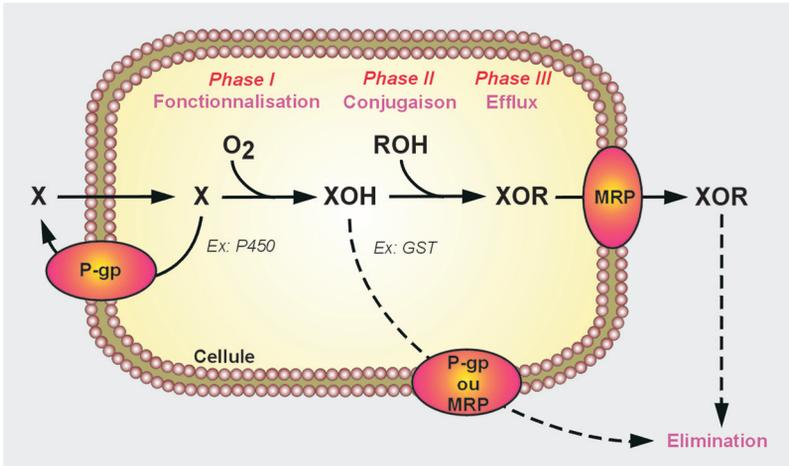
+ d'après les résultats d'études transversales

## Métabolisme, élimination et mécanismes généraux d'action des pesticides

Pour comprendre le mécanisme d'action des pesticides, il est nécessaire de tenir compte des voies métaboliques et de détoxication, qui paradoxalement peuvent parfois conduire à des métabolites plus toxiques que la molécule mère. La toxicité d'un pesticide dépend donc de son mode d'absorption, de ses propriétés chimiques (ex : hydrophobicité), de son métabolisme et de l'élimination des métabolites.

Comme tous les xénobiotiques, les pesticides peuvent être absorbés par voie cutanée, orale ou pulmonaire et distribués dans les tissus de l'organisme de manière active ou passive. L'absorption dépend de la barrière à franchir (peau, poumon, paroi intestinale...), des propriétés physicochimiques des molécules. Les petites molécules peuvent franchir une ou plusieurs barrières de manière passive. Les substances lipophiles (hydrophobes) semblent capables de traverser plus facilement les membranes cellulaires dont les constituants sont principalement des phospholipides alors que les substances ionisées (hydrophiles) seront arrêtées sauf au niveau des pores ou des transporteurs membranaires pour les plus petites molécules. La membrane des cellules constitue ainsi une barrière efficace protégeant les cellules contre des xénobiotiques hydrosolubles.

Après pénétration dans une cellule, le xénobiotique est rapidement pris en charge par des transporteurs membranaires ou pompes d'efflux qui vont l'exporter à l'extérieur de la cellule. Il peut également être transformé par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques au cours de plusieurs réactions afin de faciliter son excrétion.



### Processus de détoxication et de biotransformation des xénobiotiques

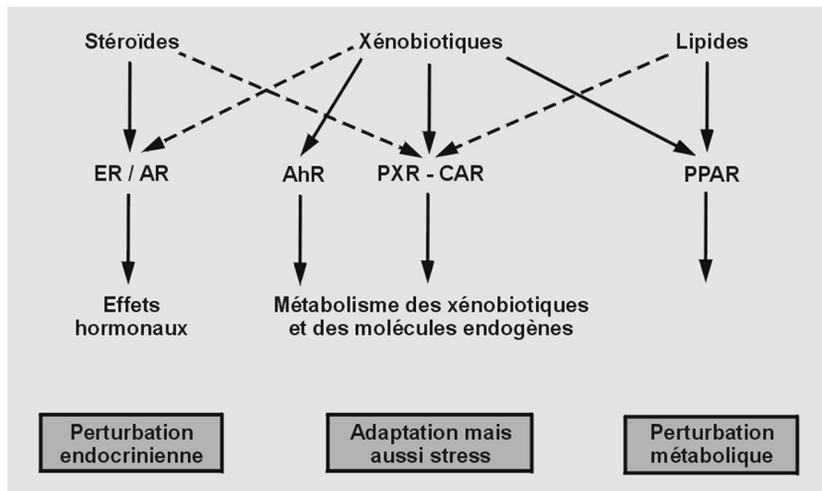
MRP : Multidrug Resistance-associated Proteins ; P-gp : P-glycoprotein

Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques représentent un système complexe essentiel à la protection de l'organisme. La première étape (phase I)

ou phase de fonctionnalisation met souvent en jeu des cytochromes P450 (CYPs). Elle consiste en une activation métabolique qui conduit à la formation d'intermédiaires électrophiles hautement réactifs qui seront alors soumis aux enzymes de la phase II (enzymes de conjugaison ou transférases comme la glutathion-S- ou glucuro- transférase), capables de greffer des résidus hydrophiles (comme le glutathion). Les métabolites ainsi transformés sont excrétés de la cellule par des transporteurs membranaires d'efflux dits de phase III.

L'expression des enzymes du métabolisme des xénobiotiques peut dans certains cas être augmentée lors d'expositions répétées à ces xénobiotiques. Ce système « inductible » dépend généralement de la liaison des xénobiotiques à des récepteurs nucléaires.

La fixation des xénobiotiques sur différents récepteurs nucléaires ou cytoplasmiques (PXR, *Pregnane X Receptor* ; CAR, *Constitutive Androstane Receptor* ; AhR, *Aryl hydrocarbon Receptor*) déclenche la transduction d'un signal permettant l'induction des enzymes du métabolisme et des transporteurs nécessaires à leur élimination. Cette signalisation met également en jeu tous les processus nécessaires à l'adaptation d'une cellule face au stress. Dans ce sens, les récepteurs aux xénobiotiques sont considérés comme des xénosenseurs car ils permettent de coordonner une réponse cellulaire adaptée. Parmi les xénosenseurs, le PXR et dans une moindre mesure le CAR sont capables de lier de nombreux pesticides.



### Différents types de récepteurs des xénobiotiques

Les mécanismes de toxicité des pesticides sont multiples et certains de ces mécanismes sont liés aux processus de détoxication lui-même avec la génération de métabolites très toxiques, la formation de métabolites intermédiaires réactifs pouvant réagir avec des macromolécules cellulaires (acides nucléiques, protéines, lipides membranaires).

L'activité de certains cytochromes P450 (par exemple des cytochromes CYP1A1 et CYP2E1) peut conduire à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Selon leur niveau de production, ces dérivés réactifs de l'oxygène peuvent exercer un effet toxique pour la cellule en favorisant la formation d'adduits à des macromolécules : par exemple, former des adduits sur l'ADN, ce qui rend compte de leur toxicité, et plus précisément de leur génotoxicité. Ils peuvent également intervenir dans l'activation de certaines voies de transduction du signal. Il est à noter l'existence de polymorphismes génétiques pour plusieurs CYP (en particulier les isoformes 2C9, 2C19 et 2D6), conduisant à des niveaux d'expression ou d'activité enzymatiques très différents selon les individus. Ces polymorphismes se traduisent par des différences interindividuelles de susceptibilité à l'action de molécules toxiques.

D'autres mécanismes de toxicité peuvent résulter de l'induction d'autres groupes de gènes que ceux du métabolisme (inflammation, migration...) et également de l'activation de voies de signalisation multiples impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire, le développement des organismes et l'homéostasie. Le dysfonctionnement de ces réseaux de gènes pourrait conduire à diverses pathologies (cancers hormono-dépendants, diabète, obésité, stérilité...).

Certains pesticides peuvent se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes (ER), le récepteur aux androgènes (AR), le récepteur aux rétinoïdes (RAR), les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et le récepteur aux hormones thyroïdiennes (TR). Il s'agit là d'une activation illégitime de ces récepteurs conduisant à une perturbation endocrinienne ou métabolique (par agonisme ou antagonisme).

Plusieurs pesticides ou leurs métabolites sont ainsi considérés comme des perturbateurs endocriniens. À titre d'exemple, on trouve des herbicides (alachlore, atrazine...), des fongicides (bénomyl, vinclozoline...) et des insecticides (DDT, métoxychlore, chlordécone, dieldrine, endosulfan, chlordane, toxaphène...). Certains sont capables d'activer les deux types de récepteurs aux œstrogènes (ER alpha et ER bêta). L'endosulfan, l'alachlore et la chlordécone sont des ligands compétitifs du récepteur de la progestérone. Des fongicides (vinclozoline), des herbicides (linuron...) et des insecticides (p'p'DDE métabolite du DDT, pyréthrinoides comme la perméthrine...) sont également caractérisés comme des antagonistes des androgènes. Certains pesticides comme l'atrazine sont capables d'interagir avec des enzymes impliquées dans le métabolisme hormonal (comme l'aromatase) et de modifier ainsi les concentrations locales ou systémiques de certaines hormones, notamment les hormones sexuelles.

Enfin, il est important de prendre en considération dans les mécanismes de toxicité, la nature et les fonctions de chaque tissu. Le tissu adipeux joue potentiellement un double rôle dans la toxicité de polluants organiques persistants (dont certains pesticides organochlorés) en stockant (et ainsi protégeant les autres tissus) mais aussi en les libérant à bas bruit en dehors des

périodes d'exposition. Les implications de cette fonction ne sont sans doute pas suffisamment appréciées. De même, le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les pesticides et leurs effets sur le développement et le fonctionnement du système nerveux ne sont que très partiellement connus.

## Mécanismes d'action des pesticides en cancérogène

L'objectif est de tenter de mettre en relation les mécanismes d'action cellulaire ou moléculaires de pesticides avec certains de leurs effets cancérogènes suspectés, notamment à partir des études épidémiologiques évoquées précédemment. La démarche, sans prétendre à l'exhaustivité, concerne quelques molécules appartenant à diverses familles chimiques pouvant être impliquées dans les processus de cancérogène.

Un certain nombre de substances ont d'ores et déjà fait l'objet d'une classification en termes de cancérogénicité par diverses agences (Circ, US-EPA, UE). À ce jour, un seul pesticide l'arsenic, a été classé comme cancérogène avéré (groupe 1 du Circ, et US-EPA). Les insecticides non arsenicaux (utilisation professionnelle) et deux pesticides sont des cancérogènes probables (groupe 2A du Circ). Il s'agit d'un fumigant, le dibromoéthane et d'un fongicide, le captafol. Le manèbe est également un cancérogène probable pour l'US-EPA (groupe B2 de l'US-EPA). Dix-huit substances actives sont des cancérogènes possibles (groupe 2B du Circ) dont deux fumigants, deux biocides, un acaricide, neuf insecticides, deux fongicides et trois herbicides. Les chlorophénols (19 composés) utilisés dans la préservation du bois sont aussi classés dans le groupe 2B. Une quarantaine de substances sont considérées comme inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3 du Circ). Des divergences existent dans les classifications. Ainsi, parmi les substances considérées comme inclassables par le Circ (groupe 3), certaines comme la dieldrine sont considérées comme cancérogènes probables (groupe B2)<sup>97</sup> par l'US-EPA.

Les mécanismes d'action des pesticides en cancérogène peuvent être multiples et concerner une altération du matériel génétique, un déséquilibre des processus de survie et de mort cellulaire, la liaison à des récepteurs nucléaires ou hormonaux, la bioactivation métabolique et la génération de stress oxydant.

### *Organochlorés*

Les pesticides organochlorés sont des polluants organiques persistants (POPs), lipophiles et bioaccumulables le long de la chaîne trophique. Malgré l'interdiction de la plupart d'entre eux depuis longtemps dans un grand nombre de pays, leurs

---

97. Agent probablement cancérogène pour l'Homme, les preuves sont suffisantes chez l'animal mais pas chez l'Homme d'après les données épidémiologiques

résidus ou leurs produits de dégradation persistent dans les organismes et dans les écosystèmes. Certains pourraient être impliqués dans la survenue de cancers.

Bien que considérée comme non génotoxique, la dieldrine produit des lésions de l'ADN dans des cellules embryonnaires humaines *in vitro* et dans des cellules de la moelle osseuse de souris *in vivo*. Elle semble agir comme promoteur de tumeur hépatique chez les souris mais pas chez les rats. Cette différence pourrait être attribuée aux systèmes anti-oxydants moins performants chez la souris qui protègent moins leurs hépatocytes des dérivés réactifs de l'oxygène, car la toxicité de la dieldrine pourrait être liée au stress oxydant qu'elle génère.

Pour le lindane, le foie est considéré comme l'organe le plus sensible. Les propriétés pro-oxydantes du lindane, par induction de cytochromes P450, pourraient inhiber la mort cellulaire par apoptose, favorisant la nécrose et un état inflammatoire prédisposant au développement d'hépatocarcinomes.

L'endosulfan (non classé à ce jour) est suspecté de présenter des propriétés génotoxiques. La plupart des études évoquent comme pour le lindane, un stress oxydant à l'origine de la cytotoxicité hépatique.

Le chlordane est considéré d'après les études *in vivo* comme agent promoteur tumoral au niveau hépatique. Le développement des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses par le chlordane pourrait résulter d'une activation de récepteurs nucléaires (PXR et CAR), responsable, au moins en partie, de l'inhibition de l'apoptose et d'un état de prolifération cellulaire au niveau hépatique.

Le chlordécone non génotoxique est surtout associé au risque de cancer de la prostate d'après l'étude épidémiologique menée auprès des populations antillaises. Les propriétés œstrogéniques (agonistes vis-à-vis de l'ER $\alpha$  et antagonistes vis-à-vis de l'ER $\beta$ ) de la molécule pourraient expliquer cette association, bien que les mécanismes précis sont encore mal élucidés. Par ailleurs, cette molécule inhibe certaines protéines impliquées dans l'adhérence cellulaire, telle que la  $\beta$  caténine. Ceci pourrait favoriser la progression et l'invasion tumorale. Cet effet n'a cependant pas été signalé lors des études *in vivo*.

### **Organophosphorés**

Pourtant considéré comme non génotoxique et non cancérigène par le Circ (en 1987), le malathion présente une certaine génotoxicité *in vitro* (cellules de mammifères) et *in vivo* chez la souris ainsi qu'un potentiel hépatotoxique. D'après le Circ, le parathion est également non génotoxique et non cancérigène. Cependant, comme pour le malathion, des études récentes évoquent l'apparition d'un stress oxydant et des effets génotoxiques associés à son exposition. De même, le méthyl-parathion (classé non génotoxique et non cancérigène) présente des propriétés mutagènes chez la levure et une certaine génotoxicité dans divers modèles cellulaires. Des travaux récents lui attribuent un caractère génotoxique et pro-néoplasique.

### Autres pesticides

L'atrazine (de la famille des triazines), considérée comme une molécule non génotoxique possède des propriétés de perturbateur endocrinien, qui pourraient être responsables des tumeurs précoces observées chez le rat.

Le captane, considéré par l'US-EPA comme cancérogène potentiel à doses élevées et chroniques (classé dans le groupe 3 par le Circ), induit une cytotoxicité et une hyperplasie cellulaire régénérative.

### Familles et substances actives impliquées en cancérogenèse : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Classée (Circ)	Propriétés génotoxiques	Stress oxydant	Propriétés anti-apoptotiques
<b>Organochlorés</b>				
Lindane	2B	Oui	Oui	Oui
Dieldrine	3 (mais B2 US-EPA)	Oui	Oui	Oui <sup>a</sup>
Endosulfan	NE	Oui	Oui	Oui <sup>a</sup>
Chlordane	2B	Non	Oui	?
Chlordécone	2B	Non	Oui	?
Toxaphène	2B	Oui	Oui	Oui
DDT	2B	Oui	Oui	Oui
<b>Organophosphorés</b>				
Chlorpyrifos	NE	Oui	Oui	Oui
Malathion	3	Oui?	Oui	
<b>Triazines</b>				
Atrazine	3		Oui	
<b>Pyréthrinoïdes</b>				
Perméthrine	3	Oui	Oui	?
<b>Chloroacétamide</b>				
Alachlore	NE	Oui	Oui	Oui
<b>Autres</b>				
Captane	3		Oui	
Glyphosate	NE	Oui <sup>a</sup>	Oui	

NE : non évalué par le Circ

<sup>a</sup> Propriété qui dépend du type cellulaire

### **Synthèse des mécanismes moléculaires**

Les pesticides sont utilisés pour perturber la physiologie des organismes jugés parasites en agriculture et perturbent donc légitimement de nombreux processus cellulaires dont certains impliqués en cancérogenèse chez l'Homme. Celle-ci se décompose en trois phases : initiation, promotion et progression.

Au cours de l'initiation, le matériel génétique cellulaire est endommagé par l'action de génotoxiques (qui ciblent l'ADN) provoquant des mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. Plusieurs pesticides présentent des propriétés génotoxiques qui sont associées à plusieurs mécanismes :

- le pesticide peut être en lui-même un génotoxique ;
- le pesticide active des récepteurs de xénobiotiques et ainsi le métabolisme des xénobiotiques (induction de l'expression des cytochromes P450 (CYPs), des glucuro- et glutathion-S-transférases) qui peut conduire à la production de métabolites de pesticides génotoxiques ou conduire à la production de dérivés réactifs de l'oxygène ou DRO (principalement par certains CYPs), par définition génotoxiques. De nombreux composés organochlorés, pyréthriinoïdes ou organophosphorés, activent en particulier le récepteur nucléaire PXR, induisant les CYP3A4 et 2B6.

Au cours de la promotion tumorale, la cellule acquiert de nouvelles propriétés qui facilitent son expansion clonale. Certains pesticides favorisent des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire (ex : MAP kinases qui peuvent être activées par certains dérivés réactifs de l'oxygène) ou dans l'inhibition de l'apoptose (mort cellulaire) comme le lindane ou la dieldrine par inhibition de certaines caspases et/ou l'induction des protéines de la famille Bcl-2. De plus, certains récepteurs nucléaires impliqués dans la prolifération de cellules hormono-sensibles (sein, ovaire, prostate) sont ciblés par différents pesticides. Le pouvoir antagoniste, notamment des organochlorés vis-à-vis du récepteur aux androgènes a été largement mis en évidence, la plupart agissant également sur les récepteurs aux œstrogènes (ER $\alpha$ /b), avec des actions contraires selon les isoformes  $\alpha$  et b. D'autres organochlorés activent les récepteurs aux rétinoïdes RARb/g (mais non RAR $\alpha$  et RXR), tous induisent logiquement leur gène cible, le CYP26A1. Cette observation est pertinente puisque les RARs interviennent dans nombre de fonctions vitales (morphogenèse, métabolisme des rétinoïdes...).

Le rôle de l'environnement tumoral est à présent reconnu comme un facteur important de tumorigénèse. Cet environnement est constitué de cellules immunitaires et de tissu de soutien. Quelques données sur les effets immunitaires des pesticides sont disponibles (voir ci-dessous) qui pourraient être pertinentes pour expliquer des effets tumorigènes, mais peu de données existent sur le reste de l'environnement tumoral.

Il apparaît ainsi que de nombreux pesticides provoquent des perturbations cellulaires et moléculaires majeures qui varient cependant selon les tissus (foie, épiderme...), les individus et les espèces. Ces mécanismes, par exemple le

stress oxydant, sont relativement génériques et expliquent pourquoi plusieurs familles chimiques différentes conduisent à des effets pathologiques similaires.

## Mécanismes d'action des pesticides et pathologies hématopoïétiques

L'hématopoïèse est un ensemble de processus qui concourent à la production journalière de millions de cellules sanguines aussi différentes dans leur morphologie que dans leurs fonctions. Des travaux épidémiologiques suggèrent des liens entre certaines pathologies hématopoïétiques, en particulier des cancers, et l'exposition aux pesticides. Afin d'apporter des arguments scientifiques sur la plausibilité d'une telle relation, des études *in vivo* ou *in vitro* se sont intéressées aux différents niveaux d'impact des pesticides pouvant entraîner une perturbation de l'hématopoïèse (voies de signalisation, cytokines, facteurs de croissance) ou des dommages à l'ADN conduisant à des réarrangements et/ou des aberrations chromosomiques, des mutations, des translocations ou des fusions de gènes. Un stress oxydant pourrait également être à l'origine des perturbations de certaines voies de signalisation ou des dommages à l'ADN, toute perturbation de l'équilibre oxydo-réducteur pouvant altérer les capacités d'auto-renouvellement, de différenciation et de prolifération des cellules hématopoïétiques à l'origine de pathologies hématopoïétiques.

### *Organochlorés*

*In vivo*, l'exposition au lindane entraîne une perturbation de l'immunité. Dans certains modèles cellulaires, le lindane est un agent pro-apoptotique via la perturbation du statut oxydoréducteur intracellulaire ou/et l'activation de voies de signalisation qui contrôlent la croissance et la différenciation. Certains effets observés en particulier chez l'Homme comme la perturbation du système immunitaire sont en faveur de la plausibilité d'une relation entre l'exposition à ce composé et l'apparition de pathologies hématopoïétiques.

L'heptachlore perturbe l'immunité. Son effet génotoxique n'est pas prouvé dans tous les modèles cellulaires. Il peut moduler certaines voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Cependant, il n'existe pas d'étude concernant son impact sur l'hématopoïèse. Il est difficile en se basant sur les études actuelles, d'émettre une hypothèse quant à son implication dans le développement des leucémies ou dans l'initiation ou la promotion du processus de cancérogenèse.

Le chlordane non génotoxique, présente des propriétés d'immunosuppresseur et diminue la capacité des cellules NK à lyser les cellules tumorales *in vitro*. Tout comme le lindane ou le DDT, il est associé à l'aplasie de la moelle osseuse ce qui renforce la conviction d'un lien entre l'exposition à ce composé et l'apparition de certaines pathologies hématopoïétiques.

Les propriétés génotoxiques et mutagènes du toxaphène sont controversées. Ce composé semble affecter le système immunitaire en activant les neutrophiles entraînant la production d'un stress oxydant. Il n'existe pas de données sur son impact sur les voies de signalisation liées à la croissance et à la survie cellulaire. Son effet immunosuppresseur pourrait être à l'origine des événements qui conduisent au développement des lymphomes.

La dieldrine est un composé pro-oxydant et pro-inflammatoire qui peut affecter le système immunitaire. Elle perturbe les voies de signalisation (de type AKT/ERK2) impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Ces propriétés peuvent être à l'origine de certains événements conduisant aux cancers hématopoïétiques bien qu'il n'existe aucune étude concernant l'impact de ce composé sur l'hématopoïèse.

Le DDT et son métabolite le DDE, sont génotoxiques. L'effet génotoxique est retrouvé dans plusieurs modèles cellulaires et en particulier dans les lymphocytes humains. Le DDE peut également avoir un effet génotoxique de manière indirecte en provoquant un stress oxydant. Le DDT, xéno-œstrogène, perturbe différentes voies de signalisation et augmente l'expression de l'aromatase. Comme d'autres organochlorés, le DDT, en modifiant les taux de cytokines (IL-2, IL-4), altère *in vitro* la capacité des cellules NK humaines à lyser les cellules tumorales. Il n'existe pas suffisamment d'études sur l'impact de ce composé sur l'hématopoïèse pour confirmer son rôle dans l'étiologie de pathologies hématopoïétiques.

### **Organophosphorés**

Les organophosphorés dont le chlorpyrifos sont des composés que l'on peut considérer comme génotoxiques et pro-oxydants. Les effets sont liés à l'activation de certaines voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Les propriétés immunotoxiques pourraient être à l'origine des pathologies hématopoïétiques observées chez les professionnels exposés à ce composé.

### **Triazines**

L'atrazine induit un stress oxydant associé à une augmentation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), une peroxydation lipidique ainsi qu'une perturbation de certaines enzymes des voies de régulation de la survie et de la prolifération cellulaire. L'exposition à l'atrazine entraîne également des modifications du système immunitaire ainsi qu'une toxicité au niveau de la moelle osseuse associée à une moindre différenciation myéloïde. Ces perturbations pourraient participer aux étapes conduisant au développement des lymphomes. Par conséquent, les études mécanistiques concernant l'atrazine apportent des arguments en faveur d'une plausibilité de la relation entre l'exposition à l'atrazine et l'apparition de certains troubles hématopoïétiques.

### ***Aminophosphonates glycine - Glyphosate***

Le glyphosate présente une activité pro-oxydante et dans certains modèles une activité génotoxique. Ainsi, dans des modèles murins, il induit des cassures chromosomiques et des micronoyaux dans la moelle osseuse ainsi qu'une certaine cytotoxicité. Le métabolite du glyphosate, l'acide aminoéthylphosphonique aurait un potentiel génotoxique dans les lymphocytes de souris exposées *in vivo*. Cependant, la génotoxicité n'est pas retrouvée dans tous les systèmes cellulaires et dans ces cas, l'activité pro-oxydante n'est pas forcément corrélée avec une atteinte à l'ADN.

### ***Pyréthroïdes***

Beaucoup d'études ciblent la perméthrine. Ce pesticide est un perturbateur endocrinien qui, à forte dose, induit un stress oxydant, des dommages à l'ADN ainsi qu'une génotoxicité au niveau de la moelle osseuse et une perturbation du système immunitaire. La perméthrine affecte certaines voies de signalisation (STAT6, Erb2, MAP kinase) impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire. Les propriétés de la perméthrine sont autant d'arguments en faveur de la plausibilité d'une relation entre l'exposition chronique à ce composé et l'apparition de pathologies hématopoïétiques.

### ***Chloroacétamides***

L'alachlore pourrait être impliqué dans la dérégulation de l'hématopoïèse. La perturbation de certaines voies de signalisation et, notamment de la voie « Wnt/ $\beta$  caténine » et des voies anti-apoptotiques apportent des arguments en faveur de cet effet. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur la myélopoïèse. La modification de la réponse immunitaire après exposition à ce composé, conforte son rôle dans la régulation des étapes à l'origine de certaines pathologies hématopoïétiques. Ces hypothèses mécanistiques restent à confirmer.

### Familles et substances actives impliquées dans les pathologies hématopoïétiques : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Perturbation des voies de signalisation	Myélo- perturbateur	Perturbation de l'immunité
<b>Organochlorés</b>			
Lindane	Oui	Oui ( <i>in vitro</i> )	Oui
Dieldrine	Oui	?	Oui
Chlordane		Oui	Oui
Toxaphène			Oui
DDT	Oui		Oui
<b>Organophosphorés</b>			
Chlorpyrifos	Oui		Oui
<b>Triazines</b>			
Atrazine	Oui	Oui	Oui
<b>Pyréthroïdes</b>			
Perméthrine	Oui	Oui	Oui
<b>Chloroacétamides</b>			
Alachlore	Oui	?	Oui
<b>Aminophosphonates glycine</b>			
Glyphosate	?	?	?

### Synthèse des mécanismes moléculaires

Plusieurs types de mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer le lien entre pesticides et apparition de pathologies hématopoïétiques. Ainsi, de nombreux pesticides induisent une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène à l'origine de dommages à l'ADN (hydrocarbures halogénés, DDT, lindane, pyrétroïdes, dieldrine, organophosphorés, alachlore). Cependant, il apparaît clairement que la dérégulation du statut oxydant ne puisse pas justifier la spécificité de leur impact sur des pathologies précises ou sur des voies de signalisation particulières. En effet, certains composés exercent aussi des effets spécifiques sur des voies de signalisation qui pourrait être à l'origine des perturbations :

- de l'immunité via des modifications de la production de cytokines (dieldrine, DDT, toxaphène, triazine,) ou via un effet cytotoxique direct sur les cellules immunitaires (DDT, lindane, pyrétroïde, alachlore, triazine) ;
- ou de l'hématopoïèse normale (lindane, triazine, phénoxyherbicides).

Certaines études seraient nécessaires pour compléter la compréhension du mécanisme d'action des pesticides et rechercher leur lien de causalité avec les pathologies hématopoïétiques. Afin d'améliorer les connaissances sur le rôle des pesticides dans l'étiologie de pathologies hématopoïétiques, des études concernant les effets des phénoxyherbicides, des hydrocarbures halogénés, de l'alachlore, du toxaphène, du DDT, du lindane, de la dieldrine et des organophosphorés sur l'hématopoïèse centrale et périphérique devront être entreprises. Les pathologies hématopoïétiques dont l'incidence est souvent corrélée avec l'utilisation professionnelle de pesticides ne sont sans doute pas liées à l'action d'une seule molécule mais à l'interaction de plusieurs composants en mélange, dont il serait important d'étudier l'impact sur l'hématopoïèse. Enfin, il est important d'explorer les effets des pesticides à des doses faibles voire très faibles dans des modèles expérimentaux *in vitro* ou *in vivo* pour se rapprocher des niveaux d'exposition compatibles avec ceux observés dans la population générale et/ou exposés professionnellement.

### Mécanismes d'action des pesticides et maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence progressive de neurones dopaminergiques de la substance noire. Plusieurs mécanismes sont suspectés de jouer un rôle dans la neurodégénérescence (principalement par apoptose) :

- un dysfonctionnement mitochondrial, notamment de la chaîne respiratoire, susceptible de produire des dérivés réactifs de l'oxygène et d'activer la voie apoptotique intrinsèque associée à une libération de cytochrome C par la mitochondrie ;
- la formation d'agrégats cytoplasmiques protéiques (les plus caractéristiques étant les corps de Lewy) ;
- l'excitotoxicité glutamatergique caractérisée par un influx élevé d'ions calcium à l'origine de la mort cellulaire.

Ces mécanismes peuvent être grandement influencés par des composantes génétiques dont le rôle est de mieux en mieux caractérisé (au travers des études sur l'alpha-synucléine, la kinase LRRK2, la parkine, PINK1, DJ-1) mais aussi environnementales comme l'exposition à certains pesticides.

Historiquement, un premier lien a été établi avec les pesticides suite à une exposition accidentelle à la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). De jeunes toxicomanes californiens synthétisèrent et consommèrent involontairement cette neurotoxine avec pour conséquence, la survenue précoce d'un syndrome parkinsonien amélioré par le traitement par la levodopa. La MPTP étant un analogue structural du paraquat, des études ont été entreprises par la suite sur les effets cellulaires de ce pesticide dans la survenue de la maladie de Parkinson. Ceci explique le nombre important d'expériences visant à caractériser le mode d'action de cette molécule en particulier dans la maladie de Parkinson.

### **Paraquat**

L'impact du paraquat (hydrophile) sur le système nerveux central suppose le franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Certains travaux suggèrent un système de transport actif dépendant du sodium. Les niveaux d'expression ou d'activité de transporteurs du paraquat pourraient être modulés par une co-exposition avec du manèbe qui augmente la concentration du paraquat dans plusieurs régions du cerveau. Chez la souris, l'ajout de manèbe augmente l'effet du paraquat. La neurotoxicité du paraquat concerne les neurones dopaminergiques par la production de dérivés réactifs de l'oxygène. La mitochondrie semble jouer un rôle majeur dans la progression de la pathologie tant du point de vue de la production de ces dérivés réactifs de l'oxygène que de l'activation de l'apoptose, son dysfonctionnement potentiel expliquant par ailleurs d'autres phénomènes observés avec le paraquat (déplétion en ATP, inhibition du protéasome, agrégation protéique). Mis à part les neurones qui constituent la cible directe, la glie est évoquée comme jouant également un rôle activateur. L'ensemble de ces éléments suggère une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson même si les mécanismes expliquant le ciblage de neurones dopaminergiques restent insuffisamment explorés.

### **Roténone**

La roténone est un composé naturel. Son mécanisme d'action, assez bien caractérisé, a permis de mieux comprendre certains aspects mécanistiques associés à la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques. Il s'agit d'une substance hydrophobe qui diffuse facilement à travers les membranes cellulaires. *In vitro*, on observe une neurodégénérescence sélective des cellules dopaminergiques dans des co-cultures de neurones et de cellules gliales. De faibles concentrations de roténone augmentent l'expression de l'alpha-synucléine (qui est retrouvée dans les corps de Lewy), et provoquent un stress oxydant à l'origine d'une baisse de la concentration de glutathion et d'une activation de certaines voies apoptotiques. La présence des cellules gliales augmente considérablement cette sensibilité. L'ensemble des éléments suggère une plausibilité biologique avec la maladie de Parkinson.

### **Autres pesticides**

Il est difficile d'identifier un mécanisme d'action commun à tous les dithiocarbamates. Ceux-ci comme le manèbe pourraient conduire à la mort des neurones dopaminergiques via plusieurs mécanismes (stress oxydant, formation d'agrégats cytoplasmiques). Associés en mélange, ils pourraient accentuer la toxicité d'autres pesticides. Les mécanismes évoqués pour le manèbe en particulier semblent cohérents avec un effet sur le développement de la maladie de Parkinson.

Les organochlorés hydrophobes passent facilement la barrière hémato-encéphalique. La dieldrine est sélectivement neurotoxique vis-à-vis des neurones dopaminergiques de la substance noire. Le mécanisme d'action pourrait être une augmentation des niveaux de dopamine dans le cytoplasme et un effet pro-oxydant endommageant les terminaisons. L'heptachlore et la dieldrine perturbent également l'homéostasie de la dopamine. Par ailleurs, des modifications épigénétiques (hypométhylation de l'ADN) ont été corrélées à l'exposition à certains organochlorés et pourraient, en cas d'atteinte neuronale, conduire à des perturbations de l'expression de gènes.

Bien que certains mécanismes puissent évoquer un impact des organophosphorés sur le système dopaminergique, leur implication dans le développement d'une maladie de Parkinson reste à démontrer. Des variations de leur métabolisme (notamment de la paraoxonase 1 ou PON1) pourraient jouer un rôle critique dans leur mode d'action dans cette pathologie précise.

Quelques travaux expérimentaux semblent en faveur du rôle de pyréthrinoïdes comme la perméthrine dans le développement d'une maladie de Parkinson en montrant une augmentation de la recapture de la dopamine à faibles doses.

### Familles et substances actives impliquées dans la maladie de Parkinson : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Stress oxydant	Activation métabolisme dopamine	Formation d'agrégats cytoplasmiques	Mort cellulaire/ apoptose
<b>Organochlorés</b>				
Sans distinction	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Organophosphorés</b>				
Sans distinction	Oui	Oui		Oui
<b>Dithiocarbamates</b>				
Manèbe	Oui		Oui	Oui
<b>Pyréthrinoïdes</b>				
Sans distinction	Oui			Oui
<b>Autres</b>				
Paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui
Roténone	Oui	Oui	Oui	Oui
Manèbe + paraquat	Oui	Oui	Oui	Oui

Le mécanisme d'action des chlorophénoxyherbicides demeure inexplicé. Des anomalies de développement du système dopaminergique et du

comportement associé ont été signalées après exposition chez des femelles (rat) gestantes. Il serait intéressant d'examiner les modifications au niveau des membranes mitochondriales de cellules dopaminergiques exposées au 2,4-D pour en définir leur contribution en termes de toxicité.

Il est difficile d'établir un lien entre des mécanismes d'action de pesticides et les autres maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie d'Alzheimer.

### **Mécanismes d'action des pesticides et troubles du neurodéveloppement**

Des travaux épidémiologiques ont suggéré le rôle de pesticides organophosphorés dans des retards de croissance intra-utérins et des défauts de développement en particulier de neurodéveloppement après exposition prénatale ou néonatale. Les pesticides organophosphorés sont des insecticides qui ciblent l'acétylcholine estérase (AChE), une enzyme qui hydrolyse et inactive l'acétylcholine. Elle est exprimée dans le système nerveux central et périphérique. Les organophosphorés forment une liaison covalente avec le site actif de l'enzyme et sont considérés comme des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholine estérase. La conséquence directe d'une exposition aux organophosphorés est l'augmentation des concentrations d'acétylcholine dans la fente synaptique et la stimulation trop importante des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Le métabolisme des organophosphorés et le ciblage de l'AChE sont fortement dépendants de l'expression et de la variabilité de la paraoxonase 1 (PON1) dont il existe de nombreux polymorphismes.

Une intoxication aiguë aux organophosphorés conduit à un syndrome cholinergique avec, en fonction du degré d'empoisonnement, maux de tête, vomissements, confusion, ataxie, coma et blocage respiratoire. Ces manifestations cliniques n'apparaissent qu'après dépassement d'un seuil d'inhibition de l'acétylcholine estérase de 70 %. En cas d'intoxication chronique à bas bruit (sous ce seuil d'inhibition), d'autres cibles que l'acétylcholine estérase pourraient être impliquées et expliquer les pathologies observées à plus long terme (dont certains effets retardés).

L'utilisation de modèles murins a permis de montrer que l'exposition prénatale ou néonatale à un organophosphoré, le chlorpyrifos, s'accompagne de modifications des performances locomotrices ou cognitives (hyperactivité motrice, apprentissage, mémoire). À des concentrations comparables à celles mesurées dans le méconium (premières selles de l'enfant), le chlorpyrifos induit des anomalies mitotiques, des signaux apoptotiques dans le tube neural d'embryons de rat en culture. Ces données s'ajoutent à celles montrant qu'une exposition maternelle chez le rat provoque des déficits du nombre de cellules cérébrales, des projections neurales et de la communication synaptique. La

période de sensibilité concerne également le développement post-embryonnaire de la gliogenèse et de la synaptogenèse. Par ailleurs, pendant la période de différenciation sexuelle du cerveau, le chlorpyrifos perturbe l'expression des récepteurs sérotoninergiques et la connexion des neurones correspondants avec leurs cibles ce qui est à l'origine de symptômes évoquant un déficit en sérotonine.

Sur le plan mécanistique, les anomalies provoquées par le chlorpyrifos au cours de la période prénatale sont parfois observées, comme indiqué ci-dessus, à des doses inférieures à celles nécessaires pour inactiver l'acétylcholine estérase. Plusieurs études suggèrent donc un mécanisme d'action indépendant de cette enzyme. Certains effets du chlorpyrifos apparaissent à des stades embryonnaires pour lesquels l'acétylcholine estérase n'est pas encore exprimée ou dans des zones du cerveau exprimant très peu d'acétylcholine estérase. L'un de ces effets les plus fréquemment décrits est une induction de l'apoptose neuronale. Par ailleurs, l'impact des organophosphorés sur le développement de troubles de l'appétit ou de l'humeur à l'adolescence ou l'âge adulte après une exposition pendant la vie fœtale est suggéré. Le mécanisme d'action serait une perturbation du système sérotoninergique, indépendante de l'acétylcholine estérase.

Ainsi, l'implication des organophosphorés dans des dégénérescences neuronales et anomalies du développement, semble plausible. L'effet des métabolites « oxon » est également suggéré tout comme le rôle des polymorphismes de la paraoxonase 1 (PON1), confirmé dans des modèles transgéniques.

L'impact des carbamates (inhibiteurs réversibles de l'acétylcholine estérase) et des dithiocarbamates sur le système nerveux central paraît plausible par une augmentation du stress oxydant pour les premiers ou la perturbation du transport vésiculaire du glutamate pour les seconds.

Les chlorophénoxyherbicides (2,4-D) sont susceptibles d'agir au niveau des systèmes de transport membranaires, de l'homéostasie des neurotransmetteurs, de la neuritogenèse. Ils entraînent une apoptose des cellules granulaires de cervelet et une inhibition de la fonction thyroïdienne.

Par ailleurs, l'impact des pyréthrinoides (perméthrine) sur le système nerveux central et en particulier en période de développement, est également suggéré.

En ce qui concerne les organochlorés, leur effet sur le système sérotoninergique est très dépendant du type de molécule. Après exposition *in utero* et pendant la lactation à l'endosulfan, une augmentation de sérotonine est observée chez des rats mâles. La perturbation du système sérotoninergique pourrait également être impliquée dans l'effet de la roténone sur le système nerveux central.

## Familles et substances actives impliquées dans les troubles du développement : hypothèses mécanistiques

Familles Substances actives	Stress oxydant	Apoptose neuronale	Perturbation neurotransmetteurs/ SNC
<b>Organochlorés</b>			
Sans distinction			Oui
Endosulfan			Oui
<b>Organophosphorés</b>			
Chlorpyrifos		Oui	Oui
<b>Carbamates/dithiocarbamates</b>			
Sans distinction	Oui		Oui
<b>Pyréthrinoïdes</b>			
Sans distinction			Oui
<b>Phénoxyherbicides</b>			
2,4-D		Oui	Oui

## Mécanismes d'action des pesticides et pathologies métaboliques

L'incidence des pathologies métaboliques est en augmentation depuis plusieurs années notamment dans les pays industrialisés. Des études épidémiologiques ont suggéré le rôle potentiel des pesticides dans le développement de certains symptômes (obésité, dysfonctionnement thyroïdien...) associés à ces pathologies (syndrome métabolique, diabète de type 2...). Ces études rappellent certaines observations effectuées sur d'autres contaminants environnementaux dont les dioxines et plus récemment le bisphénol A (BPA) ce qui pose la question des mécanismes sous-jacents.

Les pesticides organochlorés (dont le chlordane et le DDT, dichlorodiphényltrichloroéthane) ne sont plus utilisés depuis longtemps dans de nombreux pays mais leurs métabolites comme l'oxychlordane ou le DDE, persistent dans l'environnement et s'accumulent dans la chaîne alimentaire. À titre d'exemple, le DDE s'accumule fortement dans le tissu adipeux. Plusieurs pesticides organochlorés (OC) sont suspectés d'influencer le poids des enfants à la naissance, de favoriser la mise en place d'une obésité, d'un syndrome métabolique voire d'un diabète (type 2) chez l'Homme. Ces effets sont également retrouvés chez le singe. On peut souligner le peu de données chez le rongeur.

Ainsi, des auteurs en 2010 montrent, chez des rats Sprague-Dawley, qu'un régime riche en lipides (supplémentation en huile de saumon contenant plusieurs polluants organiques persistants dont des pesticides organochlorés)

conduit à une prise de poids plus élevée, une augmentation de certains dépôts graisseux au niveau viscéral et à une modification importante de certains paramètres lipidiques sanguins, par rapport à un régime similaire contenant sensiblement moins de polluants organiques. Ces modifications s'accompagnent à terme d'une hyper-insulinémie, d'une résistance à l'insuline périphérique et d'une stéatose hépatique. Notons que cette étude a exploré un mélange de composés organiques et n'autorise pas, seule, à attribuer les effets aux pesticides.

*In vitro*, les pesticides organochlorés à fortes doses semblent perturber la différenciation adipocytaire. Cependant, les observations recueillies avec un pesticide organochloré ne peuvent être généralisées à l'ensemble des membres de cette famille chimique, elles dépendent également de la lignée cellulaire utilisée. Ainsi, de fortes doses de DDT favorisent la différenciation d'une lignée de pré-adipocytes (3T3-L1) et inhibent partiellement celle d'une autre lignée (3T3-F442A). Ce paradoxe pourrait s'expliquer par des processus différents de différenciation entre ces deux lignées (inducteurs différents, sécrétion de leptine, niveau variable de facteurs C/EBPalpha). Des études associant à la fois des modèles animaux et cellulaires semblent donc nécessaires pour mieux comprendre les effets des pesticides organochlorés sur la différenciation adipocytaire.

Au niveau moléculaire, de nombreux pesticides organochlorés sont des ligands de plusieurs récepteurs nucléaires (récepteurs aux œstrogènes et androgènes, et PXR) qu'ils sont susceptibles d'activer ou d'inhiber. Il est donc possible de spéculer sur des effets des pesticides organochlorés similaires à ceux observés avec le bisphénol A (BPA), capable de se fixer aux récepteurs nucléaires. Les effets de pesticides organochlorés sur le pancréas (hyper-insulinémie, augmentation de la production d'insuline) ressemblent à ceux identifiés pour le BPA. Les effets sur le foie (notamment la stéatose) pourraient résulter de la conjonction de l'hyper-insulinémie et de l'activation de la voie du PXR pouvant bloquer certaines voies métaboliques dont la  $\beta$ -oxydation des acides gras. Le PXR activé pourrait aussi par activation de l'expression du cytochrome CYP3A4 favoriser la dégradation des œstrogènes endogènes avec pour conséquence une perturbation de la différenciation adipocytaire, signalée ci-dessus, qui, conjuguée à l'accumulation des pesticides organochlorés dans la gouttelette lipidique (conduisant ainsi à des concentrations locales plus élevées) et à la modification des niveaux d'adipokines, conduirait à terme à une résistance périphérique à l'action de l'insuline.

Malgré le peu de résultats expérimentaux disponibles, une attention particulière doit être portée à tout pesticide susceptible d'activer les voies œstrogéniques au niveau pancréatique, et du PXR au niveau hépatique. Les régulations par des voies non génomiques (œstrogéniques) pourraient également jouer un rôle essentiel notamment dans la sécrétion de glucagon et d'insuline au niveau pancréatique.

## Mécanismes d'action des mélanges de pesticides

Les procédés d'homologation en vue de la mise sur le marché des pesticides ainsi que les différentes études relatives à leur mécanisme d'action sont souvent réalisés sur des substances actives prises individuellement. Il était généralement admis que le mélange de plusieurs produits aux doses correspondant à leur NOAEL (*No observable Adverse Effect level*), et agissant via des mécanismes d'action différents, ne pouvait pas avoir d'effet.

Différentes études expérimentales relatives aux perturbateurs endocriniens et à la fonction de reproduction, montrent néanmoins que des substances actives en mélanges peuvent exercer des effets à des doses inférieures à leur NOAEL, que leur mécanisme d'action soit similaire ou différent, et qu'elles peuvent exercer des effets cumulatifs et/ou dépendants de la dose lorsqu'elles ont pour cible un même tissu. La littérature scientifique, élargie à d'autres fonctions biologiques que la reproduction, présente, en l'état actuel, des résultats assez hétérogènes sur l'effet des mélanges.

L'influence réciproque des substances composant un mélange peut s'exercer à différentes phases de toxico-cinétique, pendant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou encore l'excrétion. Elle peut consister à modifier l'activité biologique de l'une ou l'autre des substances actives. Au sein d'un mélange, les effets des substances peuvent devenir additifs, infra-additifs ou supra-additifs. De plus, la présence d'une substance sans effet peut néanmoins potentialiser l'effet d'une ou plusieurs substances dans un mélange.

## Différents types d'effets des mélanges

Type d'effet	Définition
Effet additif	La toxicité du mélange est égale à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif synergique	La toxicité du mélange, où tous les composants sont actifs, est plus élevée que celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composants du mélange
Effet supra-additif potentialisateur	La toxicité du mélange est augmentée par la présence d'un composant qui lui-même n'est pas actif
Effet infra-additif ou antagoniste	La toxicité du mélange est inférieure à celle résultant de la somme des doses ou des réponses des composantes du mélange

Les effets peuvent varier selon la fonction étudiée ou le paramètre biologique testé. Des exemples d'effets de mélanges de substances actives de pesticides ont été rapportés dans des études expérimentales *in vivo* sur diverses fonctions (reproduction, activité motrice, hématopoïèse, production de cytokine...).

## Quelques exemples d'effets des mélanges mis en évidence par des études *in vivo*

Mélange	Effet du mélange
Paraquat + manèbe	Effet synergique sur la dégénérescence neuronale chez la souris jeune Effet potentialisateur sur l'activité motrice chez la souris adulte Pas d'effet additif sur la dégénérescence neuronale chez le jeune rat
Dicofol + dieldrine + dichlorvos + endosulfan + perméthrine	Effet potentialisateur sur la motilité des spermatozoïdes chez le rat Pas d'effets sur les autres paramètres de la reproduction (spermatogénèse, taux journalier de production de sperme)
Propanil + 2,4-D	Effet synergique sur l'hématopoïèse centrale chez la souris
Vinclozoline + iprodione	Effet antagoniste sur le taux de testostérone sérique chez le rat Effet potentialisateur sur le retard de puberté (séparation du prépuce) chez le rat
Dieldrine + atrazine	Effet synergique sur la production de cytokines (IL-6, IL-12), perturbation de l'activité NFκB chez la souris

Il est important de noter que les études relatives à l'impact des mélanges ne reflètent pas l'exposition professionnelle qui emprunte essentiellement la voie cutanée. En effet dans les études réalisées *in vivo*, l'exposition se fait par gavage, quelques fois par injection intra-péritonéale ou sous-cutanée. Les doses administrées correspondent le plus souvent à de faibles concentrations afin de mimer l'exposition du consommateur via l'alimentation.

La plupart des études *in vitro* sur les mélanges montrent un effet supérieur du mélange à celui des substances actives prises isolément, avec un effet important de la dose testée. Dans ces études, il ne faut pas négliger le phénomène de saturation d'un mécanisme et il est donc nécessaire de tester plusieurs doses pour chaque composé.

La complexité de l'effet des mélanges est liée aux différents niveaux d'interaction cellulaire et moléculaire des substances actives ou de leurs métabolites. Les substances actives présentes peuvent affecter l'expression ou l'activité des transporteurs, première barrière de l'organisme vis-à-vis des xénobiotiques. Les molécules peuvent moduler l'activité ou l'expression de certains cytochromes P450 impliqués dans la détoxification de nombreux composés exogènes. L'impact de substances actives de pesticides sur ces deux systèmes cellulaires peut modifier leur propre biodisponibilité ou celle d'autres molécules de pesticides ou médicaments. De plus, la plupart des molécules possèdent des propriétés pro-oxydantes et certaines agissent sur l'activité de voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaire. On comprend alors aisément qu'un mélange de pesticides en interagissant à différents niveaux cellulaires et moléculaires puisse conduire à des effets non prédictibles par rapport à l'effet d'une seule substance active. Cette complexité justifie d'utiliser des modèles expérimentaux mimant l'exposition à faibles doses des populations et en parallèle d'explorer des modèles

théoriques intégrant les nouvelles connaissances sur les mécanismes d'action des molécules par différentes approches (statistiques, simulations...).

### **Nouveaux enjeux pour l'évaluation des risques sanitaires**

L'apport des études mécanistiques cellulaires et moléculaires, qu'elles soient menées *in vivo* ou *in vitro*, apparaît essentiel dans l'estimation des risques sanitaires potentiels des xénobiotiques environnementaux tels que les pesticides. Les mécanismes d'action au niveau cellulaire et moléculaire conditionnent la réaction au stress environnemental et déterminent la réponse adaptative de la cellule, et donc de l'organisme. La « décision » que prendra la cellule face à une agression chimique dépendra d'une quantité importante de paramètres allant de sa capacité à apprécier le danger (découlant de la variabilité inter-individuelle et/ou du polymorphisme génétique), des signaux mis en jeu, ou des facteurs de prédispositions présents dans l'organisme. La connaissance des paramètres génétiques, épigénétiques ou de signalisation apparaît primordiale dans l'évaluation des risques sanitaires. Dans ce cadre, la connaissance des processus moléculaires engagés est essentielle et permet de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs prédictifs.

Pourtant, bien qu'indispensable, l'identification des mécanismes d'actions et biomarqueurs *in vitro* ne suffit pas à prévoir la survenue de pathologies pesticides-dépendantes. Il est nécessaire de les confronter aux propriétés de réactivité chimique, de métabolisme, ainsi qu'aux données toxicologiques animales et épidémiologiques. Le développement d'outils de gestion/traitement de données et de modélisation mathématique est primordial au succès de cette approche, où les modèles d'exposition, de relations dose-réponse, toxicocinétiques, et de biologie systémique intégrant le polymorphisme de réponse aux toxiques tiennent une place prépondérante. Seule une telle approche intégrative de la réponse physiologique peut *in fine* conduire à l'objectif d'une toxicologie prédictive, c'est-à-dire capable d'anticiper les propriétés toxicologiques des pesticides à partir d'expériences *in vitro* et *in silico*, ainsi que des données *in vivo* et épidémiologiques disponibles, en réduisant le recours systématique à l'animal.

L'analyse des mécanismes d'action confirme que les risques sanitaires liés à l'exposition à ces molécules de pesticides doivent être reconsidérés avec attention. Elle souligne qu'en plus des études toxicologiques réglementaires, aboutissant à la mise sur le marché des pesticides, un certain nombre de leurs effets biologiques chez l'Homme devraient être pris en considération, surtout pour des molécules auxquelles l'Homme est exposé à faibles doses sur de longues durées et sous forme de mélanges. Le regroupement des données épidémiologiques et de toxicologie réglementaire et fondamentale permet néanmoins d'apporter des arguments sur la plausibilité d'une relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue de certaines pathologies.

# Recommandations

Cette expertise synthétise les connaissances disponibles sur les effets sur la santé, à moyen et long termes, qui peuvent résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels. Elle porte également sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. En parallèle des données épidémiologiques, l'expertise a fait le point sur les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels quelques substances actives pourraient être impliquées dans la survenue d'une pathologie. En d'autres termes, il s'agit de conforter des liens identifiés par la recherche épidémiologique par une hypothèse mécanistique compatible avec la pathologie.

Plusieurs constats peuvent être établis à partir de l'analyse de la littérature sur ce sujet.

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier des relations entre la survenue de certaines maladies et l'exposition aux pesticides. Cependant, la synthèse des différentes études présente certaines difficultés car celles-ci ont été menées dans des contextes d'usages de pesticides très différents avec une qualité de mesure des effets de santé et de l'exposition très variable.

Des augmentations de risque significatives pour plusieurs pathologies ont été mises en évidence en lien avec l'exposition aux pesticides et/ou selon les catégories d'usages (insecticides, herbicides, fongicides) ou encore avec l'exposition à certaines familles chimiques (organochlorés, organophosphorés, phénoxyherbicides...) et/ou à des substances actives spécifiques. Pour plusieurs de ces pathologies, les données épidémiologiques sont renforcées par des arguments ou hypothèses mécanistiques (annexe 5).

Malgré le grand nombre d'études publiées, le point crucial pour conclure reste la caractérisation de l'exposition aux pesticides chez un individu tout au long de sa vie ou à des périodes critiques (grossesse, enfance) tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif. Dans la plupart des situations, les personnes ont été exposées à plusieurs substances actives, en même temps ou de manière séquentielle au cours de leur vie, de même qu'à de multiples autres facteurs de l'environnement liés ou non aux comportements individuels (autres polluants, médicaments, additifs alimentaires...).

Peu d'informations sont disponibles sur les effets d'un mélange de plusieurs substances et ces effets sont difficilement prévisibles. L'exposition à de multiples substances actives peut entraîner des effets additifs, synergiques, potentialisateurs ou encore antagonistes. De plus, l'exposition à d'autres composés (médicaments, résidus de divers polluants...) est susceptible de modifier le

métabolisme et les effets des pesticides, ce qui complique l'interprétation des effets observés en situation réelle d'exposition.

Il est à noter que si de nombreux produits ont été retirés du marché, certains dits persistants, tels que les pesticides organochlorés, demeurent présents dans l'environnement ou s'accumulent dans la chaîne trophique dont l'homme constitue le dernier maillon et participent à l'exposition en « bruit de fond » de la population générale.

La synthèse des données actuellement disponibles en épidémiologie comme sur les mécanismes d'action de certaines substances actives suggère d'engager des actions dans plusieurs directions : améliorer les connaissances sur les expositions actuelles et passées aux pesticides réellement utilisés en France en milieu professionnel agricole et autres ; poursuivre l'exploration, dans les populations (professionnelles ou non) concernées par les expositions aux pesticides des effets sur la santé à long terme de certaines substances actives interdites aujourd'hui et pour lesquelles des effets sont fortement suspectés ; mettre en place des recherches (complémentaires à celles réglementaires) sur les substances autorisées pour lesquelles des effets sont suggérés en combinant si possible les approches épidémiologique et mécanistique ; poursuivre mais aussi engager des études sur les molécules actuellement utilisées en France en prenant en compte l'ensemble des caractéristiques de ces molécules (structure chimique, propriétés physico-chimiques, biotransformation et toxicocinétique, mécanismes d'action).

Ces préconisations doivent constituer les volets « recherche » indispensables pour accompagner les divers plans mis en place ces dernières années par les pouvoirs publics : plan National Santé Environnement (2004-2008) ; plan Ecophyto 2018 qui vise à réduire de 50 % l'usage des produits phytopharmaceutiques en 10 ans en France, en conformité avec le cadre législatif européen adopté en 2009. Ce cadre européen est constitué d'une part du « paquet pesticides », qui introduit des règles plus strictes d'homologation et d'autre part de la directive cadre 2009/128/EC, qui prévoit la protection des cultures et la préservation de la qualité de l'eau ; des campagnes d'estimations de l'exposition de la population et des écosystèmes aux pesticides venant en appui aux politiques de prévention et de précaution.

## **Améliorer les connaissances sur l'exposition des populations**

### **Organiser le recueil de données d'usage des pesticides en milieu agricole**

En France, il n'existe pas de recueil centralisé ni d'archivage des données d'utilisation des pesticides, et en particulier des matières actives. Actuellement, ne sont disponibles publiquement que des données de vente annuelle agrégées pour l'ensemble des cultures produites par les industriels

et communiquées par l'UIPP (Union des industries de la protection des plantes). Avec la mise en place au niveau communautaire d'un système de collecte d'informations sur la distribution et l'utilisation de pesticides, ces données sont accessibles, avec celles des autres pays européens, sur le site de l'office statistique de l'Union européenne (Eurostat). Elles concernent essentiellement les grandes classes d'usages de pesticides (herbicides, fongicides, insecticides), par grand type de culture, mais donnent peu d'information par famille chimique ou par matière active. L'information n'est par ailleurs pas disponible à une échelle géographique fine. Des améliorations du système de recueil des données sont annoncées avec notamment le recueil d'informations sur la quantité de substances actives utilisées et sur la zone traitée, sur une base périodique de 5 années.

En France, les exploitants agricoles doivent tenir un cahier d'enregistrement des traitements phytopharmaceutiques (nom et formulations des produits, quantité, dates d'application, identification des parcelles, cultures traitées) par exploitation. Cependant, il n'est pas prévu de recueil systématique de ces informations ni leur exploitation à des fins descriptives ou/et de recherche/surveillance.

Depuis la mise en place du plan Ecophyto en 2006, et dans le but de suivre l'évolution de la consommation de pesticides (objectif d'une baisse de 50 %), la loi prévoit en France un relevé national annuel des ventes des produits commerciaux de pesticides. En plus des enquêtes sur les pratiques culturales réalisées environ tous les cinq ans, le plan Ecophyto, prévoit la réalisation d'enquêtes spécifiques concernant les usages de pesticides.

Pour mieux documenter les expositions professionnelles et environnementales, **le groupe d'experts insiste** sur la nécessité de disposer d'un système de recueil des données d'usage des pesticides. En mettant à profit les dispositifs préconisés par la loi européenne (n°1185/2009), il propose d'étudier la faisabilité de croiser les données de géolocalisation par parcelle (projets en cours) avec les données d'usages de pesticides.

Le groupe d'experts propose d'insérer de manière systématique des questions concernant l'utilisation des pesticides et le matériel utilisé lors des traitements (type de matériel d'application, équipements de protection) dans le questionnaire du recensement agricole décennal en France, et de s'appuyer sur le cahier d'enregistrement des traitements aux pesticides. À défaut, ou en complément de la démarche précédente, le groupe propose de développer le recueil annuel et pérenne des données à partir d'un panel d'agriculteurs représentatif de la population agricole (niveau national, régional, par type de culture). Ces données (rendues anonymes) devraient être accessibles à la communauté médicale et scientifique à des fins de surveillance sanitaire et de recherche.

## **Documenter les niveaux d'exposition dans l'ensemble des contextes professionnels utilisant les pesticides**

Des études d'exposition aux pesticides ont été réalisées en milieu professionnel agricole, dans divers pays, le plus souvent dans un contexte réglementaire. En France, elles restent en nombre limité et ne concernent que certaines cultures. Les données sont encore plus rares dans des secteurs comme le traitement du bois, l'entretien des zones non agricoles (voiries, terrains de sport, zones communales...), l'agro-alimentaire, les secteurs de production ayant recours aux fongicides (papier, peintures...). Le manque de connaissances sur les expositions professionnelles aux pesticides limite le développement d'études portant sur les effets sanitaires de ces expositions ainsi que les actions de prévention (diminution des expositions, reconnaissance de maladies professionnelles...).

**Le groupe d'experts recommande** d'encourager le développement d'études de terrain concernant les niveaux d'exposition des travailleurs, aussi bien en milieu agricole que dans les nombreux autres contextes professionnels où des pesticides sont utilisés. Ces études d'exposition devront porter sur les personnes mettant en œuvre les traitements ainsi que sur celles amenées à intervenir ultérieurement sur les végétaux ou matériaux traités.

## **Disposer de données d'expositions des professionnels tout au long de la vie**

Les études montrent que les expositions prolongées et chroniques aux pesticides sont susceptibles d'entraîner des effets sur la santé. Aussi, la connaissance des expositions tout au long de la carrière professionnelle paraît une nécessité pour le suivi médical des professionnels, et les recherches en épidémiologie.

**Le groupe d'experts recommande** que les chercheurs et les professionnels de santé puissent disposer facilement de données (cahiers d'enregistrement des traitements aux pesticides...) permettant d'apprécier l'exposition de manière régulière des applicateurs et utilisateurs de pesticides, aussi bien chez les agriculteurs que chez les autres professionnels manipulant ces substances. Il recommande de considérer également les populations professionnelles exposées de manière indirecte aux pesticides et de les interroger sur leurs tâches, leur lieu de travail, le type de contact avec des produits traités (cultures, espaces verts, bois, animaux...). De même, le groupe d'experts recommande de prêter attention aux familles des exploitants agricoles et des autres professionnels utilisateurs de pesticides.

## **Documenter les niveaux et les sources d'exposition de la population générale aux pesticides dans les différents environnements de vie**

Depuis plusieurs années, des mesures de résidus de pesticides sont réalisées en routine en France dans l'eau de boisson et dans les aliments. Cependant, les expositions de la population générale proviennent également d'autres

sources, au sein de l'habitat (utilisations d'insecticides ménagers, traitements antiparasitaires pour les humains et les animaux domestiques, traitement des plantes d'intérieur, utilisation de produits de jardinage) mais aussi à proximité de l'habitat. En effet, les pesticides utilisés par les professionnels diffusent dans l'atmosphère et peuvent être par conséquent, une source d'exposition des populations à une distance plus ou moins grande des zones traitées (zones agricoles, espaces verts, voiries, voies de chemin de fer, terrains de sport...). Ainsi, l'analyse des mesures réalisées par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) entre 2000 et 2006 a montré une présence de pesticides dans l'air, généralement corrélée aux périodes de traitement des cultures. Des résidus de pesticides ont par ailleurs été retrouvés dans les poussières de maison et/ou dans les urines des habitants. Il existe cependant aujourd'hui peu de données en France concernant l'exposition de la population générale, vivant aussi bien en zone rurale qu'urbaine, ses différentes sources et ses déterminants.

**Le groupe d'experts recommande** la réalisation de campagnes de mesures (notamment dans l'air extérieur et dans l'environnement intérieur) permettant de documenter les expositions dans les divers environnements aux sources de pesticides présentes dans le domicile ou à proximité de l'habitat. Ces campagnes devront être précédées d'enquêtes sur les pratiques dans les zones considérées afin de déterminer les substances actives à rechercher dans les différents milieux (air, poussières, matrices biologiques). Ces mesures permettront à terme d'envisager l'opportunité d'une surveillance dans certaines zones et/ou sur certaines périodes et de guider des actions de prévention orientées vers une diminution des expositions.

### **Disposer d'un recueil de notifications d'intoxications aiguës aux pesticides**

Certaines données indiquent la possibilité d'effets nocifs à distance d'épisodes d'intoxication aiguë par les pesticides. Ceci a notamment été montré pour les troubles neurocomportementaux et anxio-dépressifs. La connaissance des épisodes d'intoxication aiguë aux pesticides présente donc un intérêt pour le suivi des professionnels et pour la compréhension du lien avec la survenue d'une pathologie. Actuellement, les intoxications aiguës sont signalées spontanément par l'agriculteur lui-même, par l'intermédiaire d'un numéro vert mis en place par la Mutualité sociale agricole (MSA) dans le cadre du programme Phyt'attitude ou par la consultation auprès des centres anti-poisons. Ce dispositif de recueil, fondé sur un mode incitatif, ne recense pas actuellement de manière exhaustive ni même représentative les cas d'intoxication aiguë. Dans le cadre de la loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires n°2009-879 du 21 juillet 2009) et du plan Ecophyto, il est prévu la mise en place d'un réseau de toxicovigilance. Il s'agit de mettre en commun les données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), de Phyt'attitude, du

réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), avec une harmonisation du recueil des données et la mise en place d'outils de gestion pour les différents acteurs.

**Le groupe d'experts recommande** d'optimiser et d'évaluer le système de notification actuel. Il recommande par ailleurs qu'un tel système soit doté d'un dispositif d'alerte qui permette d'identifier des cas groupés géographiquement et/ou temporellement à l'échelle nationale (y compris les Dom-Tom).

### **Fournir les moyens nécessaires à l'analyse de pesticides dans les milieux biologiques humains et en métrologie externe**

Suivre les expositions professionnelles implique le développement de méthodes spécialisées d'analyse des contaminants incluant les pesticides et les autres polluants environnementaux pertinents dans des matrices biologiques humaines. Ceci implique également de rechercher quelles sont les molécules (molécules-mères ou métabolites...), indicatrices d'une exposition, qui passent dans le compartiment sanguin ou sont excrétées dans l'urine. Ces molécules peuvent être identifiées via par exemple les matrices emploi/exposition, les combinaisons de pesticides ou de formulation auxquelles peuvent être exposés les agriculteurs par type de culture.

En France, l'analyse des résidus et contaminants dans les aliments est organisée à travers un réseau de laboratoires accrédités. En revanche, l'analyse des pesticides et de leurs métabolites dans les matrices humaines est, à ce jour, essentiellement prise en charge par des laboratoires académiques, qui ne sont pas en mesure de répondre à la demande des médecins du travail ou des chercheurs.

**Le groupe d'experts recommande** d'encourager la mise en place de plateformes analytiques et des compétences nécessaires pour concevoir et développer des méthodes analytiques sur des matrices humaines nécessaires aux travaux de recherche et à la surveillance biologique de l'exposition aux résidus de pesticides et autres contaminants. Il préconise le développement de méthodes innovantes, sans *a priori*, permettant d'évaluer, outre les pesticides et leurs métabolites, les modifications de paramètres biologiques dans l'organisme exposé. À titre d'exemple, ceci peut être réalisé grâce à une analyse des empreintes métaboliques d'exposition dans des fluides biologiques.

Pour disposer d'une meilleure estimation des expositions, **le groupe d'experts recommande** également de concevoir et de développer, outre les dosages biologiques, d'autres approches telles que les matrices emploi/exposition et la métrologie externe (air, peau, tenues de travail...).

## Accéder aux compositions des produits commerciaux

Actuellement, les informations sur la composition intégrale des produits commerciaux, notamment sur les adjuvants, restent confidentielles car protégées par le secret industriel. Ces adjuvants pourraient participer à la toxicité des substances actives (car constituant une première forme de mélange). Les compositions peuvent cependant être communiquées, à sa demande, au médecin du travail en charge du suivi professionnel ainsi qu'au médecin de centre antipoison. En recherche, ces données se révèlent très importantes lors de la mise au point de protocoles expérimentaux en toxicologie ou encore dans la discussion des effets observés dans le cadre des études épidémiologiques et toxicologiques.

**Le groupe d'experts recommande** la création d'une base de données constituée par exemple à partir du dossier d'homologation, comportant les compositions intégrales des produits commerciaux (substances actives et adjuvants). Ces informations devront être rendues accessibles aux équipes de recherche comme aux médecins du travail selon des procédures appropriées.

## Rechercher le lien entre exposition et pathologies

### Rechercher l'impact d'une exposition aux pesticides en France en milieu professionnel dans la survenue de certaines pathologies

La synthèse des études épidémiologiques analysées dans cette expertise montre qu'il existe une présomption de lien, parfois forte, entre une exposition à des pesticides et des pathologies chez l'adulte comme certains cancers ou des maladies neurodégénératives (annexe 5). La large proportion d'études dans la littérature internationale menées dans un contexte nord-américain pourrait expliquer que ce sont les insecticides et les herbicides, très employés aux États-Unis, qui ont été le plus souvent retrouvés associés à ces pathologies. Un grand nombre de publications ayant porté sur des matières actives spécifiques émane de la cohorte américaine de l'*Agricultural Health Study*, ce qui focalise les conclusions sur la cinquantaine de pesticides étudiés dans cette cohorte. Les substances actives les plus étudiées sont celles les plus anciennement mises sur le marché, et beaucoup sont aujourd'hui interdites. Certaines d'entre elles, persistantes, sont encore présentes dans les sols, l'alimentation et à l'état de traces dans les tissus et fluides biologiques des populations professionnelles et de la population générale. Les effets sur la santé observés aujourd'hui dans les populations peuvent résulter de l'exposition à ces pesticides utilisés dans le passé mais également à ceux plus récemment introduits sur le marché ou spécifiques du contexte français.

**Le groupe d'experts recommande** de poursuivre les travaux sur le lien entre la survenue d'une pathologie et une exposition en milieu professionnel aux pesticides

en tenant compte du contexte présent et passé d'exposition aux pesticides en France, afin de mieux caractériser les substances actives, les familles de substances et les mélanges qui pourraient être impliqués dans la survenue de ces pathologies. Il conviendrait également de prendre en considération les entités nosologiques bien définies (méningiome et gliome pour les tumeurs cérébrales...) et les marqueurs précoces précliniques (exemple des gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS pour le myélome multiple).

Pour prendre en compte l'évolution des connaissances sur les liens entre exposition et pathologie, **le groupe d'experts recommande** de mobiliser, à travers un dispositif national, des compétences scientifiques et médicales capables de répondre aux questions des médecins du travail ou d'autres professionnels de santé sur les effets aigus et chroniques d'une exposition aux pesticides et sur le lien possible entre une exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie pouvant, le cas échéant, être reconnue comme maladie professionnelle.

### **Mieux comprendre l'effet de l'exposition aux pesticides dans des populations vulnérables**

De nombreux facteurs peuvent agir et moduler l'impact des pesticides sur la survenue d'une pathologie. Les personnes avec antécédents de cancers hématopoïétiques ou porteuses de la translocation t(14 ;18) ou encore asthmatiques, exposées à certaines matières actives, pourraient être plus sensibles au développement de lymphomes non hodgkiniens. De même, l'effet de certaines substances actives a été signalé en présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate sans qu'il soit souvent possible de distinguer les facteurs de susceptibilité génétique liés à la maladie des facteurs environnementaux à risque partagés par les membres d'une même famille. Certains polymorphismes des enzymes métabolisant les pesticides pourraient intervenir dans la susceptibilité aux effets toxiques de certains pesticides.

**Le groupe d'experts recommande** de poursuivre les études en prenant en compte les populations qui montrent une plus grande vulnérabilité à une exposition aux pesticides en raison de caractéristiques individuelles (antécédents familiaux de cancers, allergies, polymorphismes génétiques d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques ou polymorphismes d'autres gènes impliqués dans les effets toxiques de ces molécules...).

### **Prendre en considération l'exposition pendant les périodes de vulnérabilité**

Plusieurs études épidémiologiques convergentes montrent qu'une exposition professionnelle à certains pesticides pendant la grossesse peut affecter plusieurs aspects du développement de l'enfant (annexe 5). De même, les études

indiquent qu'une exposition associée au lieu de résidence en période prénatale ou à un usage de pesticides au domicile peut avoir un impact sur le risque de survenue de certaines pathologies d'origine développementale à court et moyen terme (croissance, cognition...). Cependant, l'ensemble des conséquences potentielles d'une exposition aux pesticides pendant la grossesse est encore insuffisamment évalué comme par ailleurs celles d'une exposition durant la période préconceptionnelle, la petite enfance et la période pré- ou pubertaire.

Des familles chimiques de pesticides sont plus particulièrement mises en cause dans l'impact sur le développement et des hypothèses de mécanismes d'action ont pu être explorées. Des substances actives ont montré des effets et certaines, aujourd'hui interdites, demeurent présentes dans les tissus et fluides biologiques. Par ailleurs, un certain nombre de tâches peuvent exposer de manière indirecte les populations de femmes enceintes au travail. C'est le cas, par exemple, des tâches de ré-entrée en viticulture et en arboriculture.

**Le groupe d'experts recommande** de favoriser, à travers les cohortes mère-enfant avec inclusion pendant la grossesse et suivi longitudinal du développement de l'enfant, l'évaluation des effets des pesticides, qu'il s'agisse de substances actives autorisées ou de substances interdites mais persistantes, en particulier sur le neurodéveloppement, le métabolisme, le système reproducteur, ainsi que des études spécifiques sur les cancers de l'enfant.

**Le groupe d'experts recommande** une vigilance toute particulière, tant en milieu professionnel qu'en population générale, sur l'exposition aux pesticides pendant la grossesse et une sensibilisation des médecins sur les conséquences possibles d'une exposition aux pesticides pendant la grossesse en vue d'informer les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sur les attitudes de prévention vis-à-vis des pesticides.

### **Développer l'articulation entre approche épidémiologique et mécanistique**

Si de nombreuses études épidémiologiques suggèrent un lien entre l'exposition aux pesticides et le développement de certaines maladies, il reste souvent difficile d'établir ce lien pour des familles chimiques de produits et des matières actives spécifiques, en particulier en raison des incertitudes sur la nature exacte des produits avec lesquels les sujets ont été en contact au cours de leur vie. La plausibilité des relations observées doit donc être soutenue par des arguments mécanistiques.

La synthèse des études épidémiologiques associée aux hypothèses mécanistiques issues d'études *in vivo* ou *in vitro* montrent que certaines substances actives, autorisées aujourd'hui, pourraient être impliquées de manière isolée

ou en mélange dans plusieurs pathologies chez l'adulte, avoir un impact sur la fertilité (à travers des atteintes spermatiques) ou encore le développement de l'enfant (annexe 5). Par ailleurs, de nombreuses substances actives, actuellement sur le marché, demeurent insuffisamment étudiées, en particulier à des doses qui ne reflètent pas l'exposition réelle.

**Le groupe d'experts préconise**, à la lumière des conclusions de l'expertise, d'approfondir l'évaluation de la toxicité et du métabolisme des substances actives autorisées en France pour lesquelles des liens possibles avec certaines pathologies ou atteintes ont été suspectés ou identifiés au travers de la littérature analysée. Pour les substances actives susceptibles d'être impliquées dans la survenue des cancers ou d'autres pathologies (maladies neurodégénératives ou métaboliques, ou ayant un impact sur le développement et la reproduction), une évaluation (ou ré-évaluation) doit être envisagée par les structures dédiées (Circ, agences de régulation nationales ou européennes...) prenant en considération les effets chroniques et à long terme.

Les connaissances toxicologiques sur les effets de certaines substances actives et la compréhension de leurs mécanismes d'action cellulaire et moléculaire, en particulier sur certaines cibles (neurones, cellules sanguines...), pourraient permettre d'analyser les résultats des enquêtes épidémiologiques en regroupant les substances actives, en fonction des mécanismes toxicologiques impliqués dans la maladie étudiée.

**Le groupe d'experts recommande** de favoriser les échanges entre épidémiologistes et toxicologues pour la mise en place d'approches interdisciplinaires. Le regroupement des données épidémiologiques et de toxicologie (réglementaire et académique) permettrait d'apporter des arguments sur la plausibilité d'une relation entre l'exposition aux pesticides et la survenue de certaines pathologies. Il insiste en particulier pour que se mettent en place des études de ce type sur certains fongicides largement utilisés en France.

### **Approfondir les connaissances sur la toxicité des pesticides en mélanges**

L'estimation des risques sanitaires des pesticides reste fondée le plus souvent sur le profil toxicologique des produits administrés seuls. Or, que ce soit via les activités professionnelles ou via l'alimentation et l'environnement, les populations sont exposées de façon chronique à ces molécules et sous forme de mélanges, pouvant donner lieu, suivant leurs concentrations, leurs voies de pénétration et de biotransformation, leurs cibles cellulaires et moléculaires respectives, à des interactions toxicologiques et à des impacts sanitaires non prévisibles.

L'effet des mélanges suscite un intérêt croissant et de nombreuses études sont réalisées pour améliorer les connaissances en ce domaine. D'une façon générale, il apparaît que l'effet des mélanges peut être différent qualitativement

et quantitativement de celui observé après exposition aux substances prises individuellement.

**Le groupe d'experts recommande** de favoriser les projets de recherche traitant de la toxicité des mélanges à des doses compatibles avec les doses d'exposition environnementale et/ou d'imprégnation tissulaire, à la fois sur des modèles cellulaires (cellules humaines) et *in vivo* (éventuellement au moyen de modèles animaux humanisés). Il préconise le développement de nouveaux modèles de toxicologie qui impliquent d'autres organismes modèles, de type invertébré humanisé par exemple. Cependant, compte tenu de la complexité des interactions, une démarche expérimentale *in vitro* et théorique (s'appuyant sur des modélisations) est également indispensable pour être en mesure d'estimer les dangers et les risques sanitaires liés à une multi-exposition chronique de pesticides.

Par ailleurs, la connaissance des voies de toxicité et de leurs interactions est nécessaire à une approche prédictive permettant d'alerter sur la toxicité éventuelle d'un nouveau composé ou d'un mélange avant sa diffusion. Une approche s'appuyant sur la biologie systémique semble particulièrement appropriée.

### **Favoriser une recherche intégrant plusieurs approches**

L'identification des mécanismes d'actions et de biomarqueurs d'effets *in vitro* ne suffit pas à prédire la survenue de pathologies liées aux pesticides. Il est nécessaire de les confronter aux propriétés de réactivité chimique, de métabolisme, aux données toxicologiques animales, épidémiologiques... Le développement d'outils de traitement de données et de modélisation mathématique est primordial pour le succès d'une approche où les modèles d'exposition, de relations dose-réponse, toxicocinétiques et de biologie systémique intégrant la variabilité de réponse aux toxiques tiennent une place prépondérante. Seule une telle approche intégrative de la réponse physiologique, peut *in fine* conduire à l'objectif d'une toxicologie prédictive, c'est-à-dire capable d'anticiper les propriétés toxicologiques des pesticides à partir d'expériences *in vitro* et *in silico*, ainsi que des données *in vivo* et épidémiologiques disponibles, permettant de s'affranchir du recours systématique à l'animal.

**Le groupe d'experts recommande de favoriser** les projets de recherche intégrant plusieurs approches afin de disposer d'un faisceau d'arguments pour conforter la relation entre les propriétés biologiques d'une substance et son rôle dans la pathologie. La connaissance du mode d'action permet de mieux déterminer si des observations faites chez l'animal sont transposables à l'homme. Selon l'hypothèse d'une origine développementale pour certaines pathologies (obésité, diabète...), la période *in utero* doit être considérée comme particulièrement sensible à l'exposition aux toxiques, les pathologies pouvant s'exprimer après un temps de latence plus ou moins long. Cette toxicité différée,

dans laquelle sont surtout impliquées des substances n'affectant pas directement l'ADN incite à développer des recherches sur les impacts épigénétiques des pesticides. Ceci introduit la notion de toxicité d'origine épigénétique (ou « épigénotoxicité ») capable de rendre compte de nombreuses perturbations du développement, du métabolisme et du comportement chez les populations exposées.

# Communications



# Pesticides et pathologies métaboliques : données épidémiologiques

L'obésité, le diabète et les dyslipidémies sont des pathologies multifactorielles en partie expliquées par le mode de vie (sédentarité, tabagisme, obésité), et une prédisposition génétique (Fox, 2010). Leurs prévalences sont en augmentation et des facteurs environnementaux jouent un rôle dans leur développement (Longnecker et Daniels, 2001).

Parmi les risques évoqués dans la littérature figure, depuis les années 1980, celui de la perturbation endocrinienne (Mnif et coll., 2011), et certains pesticides ont été associés depuis à différentes pathologies du système métabolique.

Il existe un nombre important de pesticides commercialisés ou bien ayant été retirés du marché mais persistants dans l'environnement. On regroupe sous le terme de « pesticides » des composés fongicides, insecticides ou herbicides. Les plus étudiés (tableau I) sont ceux de la classe des organochlorés (OC). Ils sont classés comme polluants organiques persistants (POP) du fait de leur grande lipophilie et stabilité (Clarkson, 1995). Pour ce type de composés, un dosage sanguin représente une mesure cumulée de l'exposition.

Cette communication présente une revue de la littérature sur les relations entre pesticides et pathologies métaboliques en considérant l'obésité, le diabète, les dyslipidémies et les pathologies thyroïdiennes.

**Tableau I : Pesticides (et classes correspondantes) cités dans les études d'association avec des pathologies métaboliques**

Classes de pesticides	Exemples
Organochlorés (OC)	Aldrine, chlordane, DDT, heptachlore, $\beta/\gamma$ HCH (hexachlorocyclohexane), lindane ( $\gamma$ HCH), toxaphène, HCB (hexachlorobenzène), oxychlordane, trans-nonachlore, mirex
Organophosphorés (OP)	Chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, parathion, terbufos, trichlorfon
Carbamates	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran
Pyréthrinoïdes	Perméthrine
Fongicides	Benomyl, captane, chlorothalonyl, manèbe/mancozèbe, metalaxyl, zirame
Herbicides	2,4,5T, 2,4,5TP, 2,4D, alachlore, atrazine, butylate, cyanazine, paraquat, bromoxynil (phénolique), dicamba, fenoxaprop, MCPA, ethalfuraline, trialfate, trifluraline
Contaminants herbicides	Dioxine (TCDD)

## Méthode de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée par l'utilisation de la base de données bibliographiques Medline et l'utilisation du thesaurus MeSH, en utilisant les mots-clefs cités ci-dessous. Cette recherche bibliographique complétait celle réalisée dans un premier temps par les organisateurs de l'expertise collective. Les articles devaient porter principalement sur les pesticides (thématique majeure : option Majr). La première sélection devait comporter les articles respectant chacune les conditions (a), (b), (c) et (d) ci-dessous. Un tri était ensuite effectué sur les articles pertinents pour le sujet de la revue. Si des références utiles étaient citées dans les différents papiers, celles-ci étaient intégrées au résultat de la recherche bibliographique.

Mots-clefs de la recherche bibliographique :

- (a) *Pesticides* [Majr]
- (b) *Obesity* [Mesh] OR *BMI* [Mesh] OR *overweight* [Mesh] OR *diabetes mellitus* [Mesh] OR *thyroid disease* [Mesh] OR *thyroid hormones* [Mesh] OR *metabolic syndrome* [Mesh] OR *Insulin Resistance* [Mesh] OR *dyslipidemia* [Mesh]
- (c) *Languages=french* OR *english*
- (d) *Type of article=review, articles, letter*

Le nombre d'articles dont la thématique principale était les pesticides était de 52 960. Parmi eux, 20 portaient sur la thématique de l'obésité, 28 sur celle du diabète et 23 sur la dysfonction thyroïdienne. Finalement, 10 articles épidémiologiques ont été retenus pour l'obésité, 22 pour le diabète ou les dyslipidémies et 9 pour les pathologies liées à la thyroïde. Respectivement 3, 4 et 1 des articles portaient sur des études de cohorte.

## Présentation des données de la littérature

### Obésité

La prévalence de l'obésité a augmenté en France au cours des dernières décennies, passant chez l'adulte, selon les données de l'étude Obépi, de 8,6 % en 1997 à 13,1 % en 2006 (Charles et coll., 2008) et à plus de 14 % en 2009. Sa définition est fondée sur le calcul de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$ ) qui ne permet pas de distinguer, chez deux sujets de même IMC, la part de la masse grasse et sa répartition. Or, la masse grasse abdominale, plus que l'IMC, est associée à un certain nombre de complications (hypertension, dyslipidémie, diabète, complications d'ordre rhumatologiques ou respiratoires) et à une mortalité augmentée (Lee et coll., 2008). D'après les résultats de l'étude Obépi, le tour de taille a augmenté en France d'environ 5 cm sur cette même période de 1997 à 2009.

Il est établi que masse grasse et niveaux sanguins de pesticides lipophiles sont associés positivement. Cependant, les résultats des études épidémiologiques portant sur la relation entre une exposition aux pesticides lipophiles et surpoids, obésité ou adiposité ne s'accordent pas sur le sens de la relation. En effet, la plupart des études sont transversales, ce qui ne permet pas d'avoir d'information sur la chronologie entre le niveau de pesticides et le niveau de masse grasse corporelle. Il a été montré que la masse grasse pouvait modifier les niveaux circulants de pesticides OC, avec des niveaux qui sont supérieurs chez les sujets d'IMC élevé (Schildkraut et coll., 1999) ; c'est pourquoi il est conseillé d'ajuster sur le niveau de masse grasse dans les analyses entre pesticides et paramètres métaboliques connus pour lui être associés (ex : le diabète). Une autre hypothèse pourrait être une activité intrinsèque des pesticides sur le développement de la masse grasse.

Plusieurs études ont étudié cette association entre obésité, masse grasse ou IMC et exposition à des pesticides lipophiles. Une première étude de Pelletier et coll. a montré que la concentration plasmatique totale de 11 pesticides OC étaient supérieurs chez 17 sujets obèses par comparaison à 34 témoins après prise en compte de l'âge (Pelletier et coll., 2002). Les pesticides les plus associés étaient le pp'-DDE et l'HCB. Peu après, une revue de la littérature faisait l'état des lieux de la relation complexe entre obésité et perte de poids (Pelletier et coll., 2003). En effet, les sujets les plus obèses ont tendance à avoir les niveaux de contaminants lipophiles les plus élevés ; en cas de perte de poids importante, le relargage de ces substances pourrait affecter certaines fonctions (altération des fonctions immunitaires et thyroïdiennes, développement de certains cancers). Certaines pourraient même favoriser la reprise de poids (Pelletier et coll., 2003). La même équipe a montré, en 2004, que les pesticides OC pouvaient induire une modification du contrôle de la thermogenèse chez les obèses soumis à une perte de poids (Tremblay et coll., 2004). Deux études ont montré quant à elles que, l'âge serait plus prédictif de l'exposition que l'IMC, du fait d'un cumul de l'exposition (Hue et coll., 2007 ; Dirinck et coll., 2011). Ce même phénomène a été observé pour des herbicides, où l'IMC était prédictif de la détection de l'herbicide bromoxynil (Semchuk et coll., 2004).

Plus récemment, trois études se sont intéressées à la question d'une exposition pendant la grossesse sur le devenir du nouveau-né (Smink et coll., 2008 ; Karmaus et coll., 2009 ; Mendez et coll., 2011), car certains pesticides passent la barrière placentaire (DDE, HCB). Smink et coll. ont montré chez environ 500 couples mères-enfants que la concentration en HCB dans le sang de cordon était associée à une augmentation du risque de surpoids de l'enfant à 6 ans après ajustement sur un certain nombre de facteurs dont l'anthropométrie de la mère (Smink et coll., 2008). Les enfants les plus exposés avaient une augmentation de risque respectivement de 2,5 et 3,0 d'être en surpoids ou obèse à 6 ans ; cette augmentation n'était statistiquement significative que

pour le surpoids. Mendez et coll. ont montré chez 650 couples que la concentration sérique de DDE de la mère au cours du premier trimestre de grossesse était associée à une augmentation de la croissance pondérale de l'enfant dans les six premiers mois et à l'IMC à 14 mois. Les associations avec les autres pesticides OC (HCB, betaHCB, PCB) n'étaient pas statistiquement significatives (Mendez et coll., 2011). Karmaus et coll. ont mis en évidence une relation dose-réponse avec l'exposition des mères au DDE et l'IMC de leurs filles (Karmaus et coll., 2009). Les données de ces études ne permettaient pas de savoir si ces associations pouvaient être expliquées par un diabète maternel, facteur de risque d'obésité de l'enfant, car la glycémie maternelle n'a pas été prise en compte.

## Diabète et dyslipidémies

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue chez l'adulte. Sa prévalence en France est environ 4 % (Virally et coll., 2007). Elle est caractérisée par une hyperglycémie – sur laquelle est fondé le diagnostic – et par une insulino-résistance. Elle est associée à de nombreuses complications telles que l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, l'AVC, des artériopathies ou des rétinopathies. Il faut noter que la plupart des sujets diabétiques sont en surpoids. Les principaux facteurs de risque sont les antécédents familiaux, une répartition abdominale des graisses ainsi que la sédentarité.

Plusieurs études ont rapporté une association entre une exposition à divers pesticides et le diabète ou des dyslipidémies.

Une étude écologique sur 262 régions de 4 États américains a mis en évidence une association entre l'exposition aux herbicides chlorophenoxy et la mortalité par infarctus du myocarde et diabète de type 2 (Schreinemachers, 2006).

De nombreuses autres études américaines, de type cas-témoins ou transversales, ont recherché les effets des OC sur le diabète. Codru et coll. ont montré chez 350 sujets une association entre diabète et DDE (le 3<sup>e</sup> tertile comparé au 1<sup>e</sup> OR=6,4 [2,2–18,4]) et HCB (OR=6,2 [2,3–16,9]). Dans cette étude, parmi les différents composés lipophiles présentant une augmentation du risque, l'association la plus claire est retrouvée pour l'HCB (Codru et coll., 2007). Dans une population de taille plus importante (n=1 300), Cox a montré que le diabète était associé à une exposition à de nombreux pesticides OC (trans-nonachlore, oxychlorane, beta-hexachlorocyclohexane, au pp'-DDT et pp'-DDE). L'association avec le pp'-DDT restait significative après ajustement sur les lipides. Chez les sujets non diabétiques, les auteurs ont mis en évidence une augmentation de la glycémie chez les sujets exposés au trans-nonachlore et beta-hexachlorocyclohexane (Cox et coll., 2007). À partir de l'étude américaine Nhanes, les auteurs ont montré une association forte avec l'heptachlore, l'oxychlorane, moyenne pour le pp'-DDT et faible

pour le HCB, le pp'-DDE et le trans-nonachlore. Elle était non significative avec le mirex et l'aldrine (Everett et Matheson, 2010). Lee et coll. ont mis en évidence, dans une étude transversale de 2 000 adultes, une association entre la somme de 6 POP mise en 5 catégories selon les percentiles de sa distribution (<25<sup>e</sup>, 25<sup>e</sup> à 50<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> à 75<sup>e</sup>, 75<sup>e</sup> à 90<sup>e</sup>, ≥90<sup>e</sup>) et le fait d'être diabétique (OR ajustés=1 ; 14 ; 14,7 ; 38,3 ; 37,3 ; p de tendance <0,001) et que l'obésité n'était un facteur de risque de diabète de type 2 que par l'intermédiaire de l'augmentation des POP (Lee et coll., 2006). Dans une étude de 90 cas et 90 témoins, le trans-nonachlore, l'oxychlordanne et le mirex étaient associés à faible dose au diabète de type 2, avec une relation en U inversé (Lee et coll., 2010). Une autre étude a également montré des effets à faibles doses pour dix pesticides OC (Son et coll., 2010).

Dans une étude transversale portant sur plus de 700 sujets, le syndrome métabolique a été associé aux organochlorés (Lee et coll., 2007). Chez des sujets non diabétiques, la même équipe a mis en évidence des associations en U inversé, à faible dose, avec les paramètres lipidiques (le Homa qui est un indice d'insulino-résistance, les triglycérides, le cholestérol HDL), ainsi que l'IMC (Lee et coll., 2011). Il faut cependant noter que les effectifs étaient relativement faibles (une vingtaine par catégorie). À côté des OC, les pyrèthrinés ont été associés à une dysrégulation du glucose chez 3 000 ouvriers chinois (Wang et coll., 2011).

En Europe, Rignell-Hydbom et coll. ont montré une relation entre diabète de type 2 et PCB153 ou pp'-DDE (Rignell-Hydbom et coll., 2007). Ce lien était confirmé après un suivi de 6 ans (Rignell-Hydbom et coll., 2009). Comme Lee et coll. dans l'étude Nhanes, une récente étude de cohorte finlandaise a mis en évidence que des expositions élevées aux pesticides organochlorés (oxychlordanne, trans-nonachlor, pp'-DDE) doublait la prévalence de diabète (Airaksinen et coll., 2011) avec un effet croissant selon la dose.

L'*Agricultural Health Study* est une grande étude de cohorte prospective portant sur plus de 30 000 agriculteurs, initiée dans les années 1990 (Montgomery et coll., 2008). En considérant une exposition cumulée à 50 pesticides (questionnaire retraçant l'exposition sur toute la vie), 7 étaient associés à une augmentation de l'incidence de diabète : 3 OC (aldrine, chlordanne, heptachlore), 2 OP (dichlorvos, trichlorfon), 2 herbicides (alachlore, cyanazine). Les associations étaient plus fortes chez les sujets obèses. Une autre étude de cohorte prospective a porté sur les consommateurs de poissons issus de la pratique de pêche sportive dans la région des Grands Lacs (Turyk et coll., 2009). Les auteurs ont trouvé une relation dose-effet entre l'exposition au pp'-DDE et l'incidence du diabète (RR=1 ; 5,5 et 7,1 selon la dose ; p=0,008) après ajustement sur âge, IMC et sexe ainsi que d'autres caractéristiques comme l'alcool et le tabac. Une étude de cohorte rétrospective sur environ 4 000 sujets (2 000 exposés et 2 000 non exposés) en milieu professionnel, publiée en 2003, a mis en évidence une association entre le DDT et des pathologies

chroniques de l'adulte (Beard et coll., 2003). Le SMR de l'association avec le diabète était égal à 3,57 [IC = 1,16-8,32]. Une exposition aux herbicides était associée à un risque augmenté de diabète.

Les associations mises en évidence pourraient être dues à une relation de causalité inverse : la présence de diabète pourrait en effet perturber le métabolisme et notamment le taux d'élimination des pesticides étudiés. Mais cette hypothèse a été écartée, car l'élimination des POP ne semble pas associée à la durée du diabète (Michalek et coll., 2003).

### **Métabolisme thyroïdien**

La thyroïde, glande sécrétrice d'hormones (T3, T4) nécessite la présence d'iode pour leur synthèse. Cette glande a notamment pour fonction la régulation de la croissance osseuse, de la température corporelle et du rythme cardiaque. En réponse à une baisse de ces hormones, l'hypophyse sécrète la TSH (thyroïdostimuline) qui, par rétrocontrôle, stimule leur synthèse. Les pathologies thyroïdiennes peuvent donc être d'origine centrale ou périphérique, et les facteurs de risque sont l'auto-immunité, les traitements par irradiation de cancers de la tête et du cou, certains médicaments, l'âge, le déficit en iode, les femmes étant plus touchées.

Aucune étude de cohorte prospective en population générale ne porte sur le lien entre pesticides et pathologies thyroïdiennes. Il est difficile de conclure à partir des faibles associations mises en évidence dans quelques études transversales. La plupart des études qui portent sur le lien entre pesticides et pathologies thyroïdiennes sont des études en milieu professionnel : elles étudient généralement une association entre l'exposition à certaines pesticides et une modification du taux d'hormones (TSH, T3, T4) ou une hypothyroïdie.

Dans une population rurale, la concentration sérique des pesticides OC (DDT, HCB, aldrine) étaient inversement associés avec celle de la T4 (Srivastava et coll., 1995). Chez des danois travaillant dans des serres, l'influence de pesticides semblait faible, selon les auteurs, avec une réduction de 10-16 % de la T4 libre (Toft et coll., 2006). Une autre étude n'a pas montré d'association entre l'exposition au mancozeb et l'apparition de cancer de la thyroïde (Nordby et coll., 2005).

Les pesticides organophosphorés semblent les plus associés aux dysfonctions thyroïdiennes, avec une augmentation de la TSH et de l'hormone T4 et une diminution de la T3 chez des travailleurs exposés à ces pesticides (Lacasaña et coll., 2010a). Le polymorphisme du gène PON1 semblait conférer une susceptibilité augmentée à ces dysfonctions chez les sujets dont l'activité PON1 était plus faible (Lacasaña et coll., 2010b).

Dans une étude transversale à partir de données de l'*Agricultural Health Study*, Goldner a mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides OC (OR=1,2 [1,0-1,6]) et les fongicides (OR=1,4 [1,1-1,8]) avec l'apparition d'une hypothyroïdie chez 16 500 épouses d'agriculteurs (Goldner et coll., 2010).

Finalement, Langer évoque à partir d'une étude écologique un possible effet transgénérationnel (Langer et coll., 2008).

## Discussion des résultats

En résumé, d'après les résultats de la littérature, le sens de la relation d'une exposition aux pesticides avec la masse grasse ne semble pas clairement établi. Les études portant sur le diabète de type 2 sont assez convergentes, avec une augmentation du risque chez les sujets les plus exposés, en particulier aux pesticides OC. Concernant les autres pathologies métaboliques, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'établir un risque augmenté avéré de dyslipidémie ou d'hypothyroïdie.

Les études présentent certaines limites. Dans les études de relation entre pesticides OC et le diabète de type 2, qui sont les plus concluantes, certains facteurs de confusion potentiels ne sont pas pris en compte. La masse grasse est approchée par l'IMC qui est un indicateur imparfait. L'existence d'une perte de poids récente devrait également être considérée, ainsi que les antécédents familiaux de diabète de type 2. De plus, il existe assez peu d'études de cohorte prospective portant sur ces thématiques, alors que celles-ci permettent généralement de réduire un certain nombre de biais importants. Enfin, les études sur le diabète portent essentiellement sur des données américaines avec peu d'études européennes et aucune étude française.

Concernant la mesure de l'exposition, pour les POP (polluants organiques persistants), elle reflète l'accumulation durant la vie, car leur demi-vie est généralement longue (7 ans pour le DDT et supérieure pour le DDE). Les variations correspondent principalement à des taux d'élimination variables, fonction de l'âge, de l'allaitement ou liés à des changements de poids. Les associations semblent notamment plus fortes dans les populations exposées longtemps à faibles doses que chez celles exposées peu de temps à forte dose (Lee et coll., 2010). L'exposition est généralement évaluée à partir d'un prélèvement sanguin, tandis que les études en milieu professionnel utilisent généralement des questionnaires.

Les mécanismes de ces associations ne sont pas clairs, il existe assez peu de données expérimentales qui permettent d'étayer les associations mises en évidence. Les polluants organiques persistants les plus étudiés sont les PCB qui seraient capables d'agir sur la synthèse, la sécrétion, le transport, l'excrétion des hormones thyroïdiennes et leur fixation sur les récepteurs

correspondants. Les associations avec l'hypothyroïdie pourraient être liées à une atteinte du transport de la thyroxine.

Des études récentes montrent un rôle majeur de l'inflammation pour expliquer ces associations entre POP et syndrome métabolique (Kim et coll., 2012) en agissant comme ligands du récepteur aryl-hydrocarbon AhR. Une autre hypothèse serait un effet par l'intermédiaire de ces polluants sur la flore intestinale et a récemment fait l'objet d'une revue de la littérature (Snedeker, 2012 EHP). Les auteurs concluent que les variations de la flore intestinale affectent probablement la toxicodynamie humaine et augmenterait l'exposition individuelle aux produits chimiques obésogènes et diabétogènes.

Des études ont montré que la dioxine était hypoinsulinémiante par altération de la membrane du pancréas. Les POP et dioxines pourraient altérer le métabolisme lipidique, le transport du glucose et les voies de signalisation de l'insuline. Certaines associations peuvent s'expliquer par le mécanisme de perturbation endocrinienne. C'est le cas du DDE qui a été le plus étudié. Les concentrations de POP et en particulier des OC sont très associées entre eux, il est donc difficile d'incriminer un contaminant en particulier.

**En conclusion**, les études épidémiologiques – et en particulier les études de cohorte – sont encore trop parcellaires pour pouvoir conclure à un risque avéré. Le sens de la relation entre pesticides et obésité n'est pas clair. Les études sont relativement concordantes vis-à-vis du risque de diabète de type 2 lié à une exposition aux pesticides. Une méta-analyse pourrait éventuellement permettre de donner une conclusion sur cette association. Il est nécessaire de poursuivre l'étude des liens entre l'exposition aux pesticides et les autres pathologies métaboliques avant de pouvoir conclure.

**Jérémie Botton**

*Université Paris-Sud 11, Inserm UMR-S 1018 (Equipe 10)*

## **BIBLIOGRAPHIE**

AIRAKSINEN R, RANTAKOKKO P, ERIKSSON JG, BLOMSTEDT P, KAJANTIE E, KIVIRANTA H. Association Between Type 2 Diabetes and Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Diabetes Care* 2011, **34**(9) :1972-1979

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, MCMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111**(5) : 724-730

CHARLES MA, ESCHWÈGE E, BASDEVANT A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity*, 2008, **16**(9) : 2182-2186

CLARKSON TW. Environmental contaminants in the food chain. *Am J Clin Nutrition* 1995, **61** : 682S-686S

CODRU N, SCHYMURA MJ, NEGOITA S, REJ R, CARPENTER DO. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect* 2007, **115**(10) : 1442-1447

COX S, NISKAR AS, NARAYAN KMV, MARCUS M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect* 2007, **115**(12) : 1747-1752

DIRINCK E, JORENS PG, COVACI A, GEENS T, ROOSENS L, et coll. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity* 2011, **19**(4) : 709-714

EVERETT CJ, MATHESON EM. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ International* 2010, **36**(4) : 398-401

FOX CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Med* 2010, **20**(3) : 90-95

GOLDNER WS, SANDLER DP, YU F, HOPPIN JA, KAMEL F, LEVAN TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiology* 2010, **171**(4) : 455-464

HUE O, MARCOTTE J, BERRIGAN F, SIMONEAU M, DORÉ J, et coll. Plasma concentration of organochlorine compounds is associated with age and not obesity. *Chemosphere* 2007, **67**(7) : 1463-1467

KARMAUS W, OSUCH JR, ENELI I, MUDD LM, ZHANG J, et coll. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med* 2009, **66**(3) : 143-149

KIM MJ, PELLOUX V, GUYOT E, TORDJMAN J, BUI LC, CHEVALLIER A, et coll. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 508-514

LACASAÑA M, LÓPEZ-FLORES I, RODRÍGUEZ-BARRANCO M, AGUILAR-GARDUÑO C, BLANCO-MUÑOZ J, et coll. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010a, **243**(1) : 19-26

LACASAÑA M, LÓPEZ-FLORES I, RODRÍGUEZ-BARRANCO M, AGUILAR-GARDUÑO C, BLANCO-MUÑOZ J, et coll. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Applied Pharmacol*, 2010b, **249**(1) : 16-24

LANGER P, KOCAN A, TAJTÁKOVÁ M, KOSKA J, RÁDIKOVÁ Z, et coll. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission? *Chemosphere* 2008, **73**(7) : 1145-1150

LEE CMY, HUXLEY RR, WILDMAN RP, WOODWARD M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008, **61**(7) : 646-653

LEE DH, LEE IK, PORTA M, STEFFES M, JACOBS DR. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia* 2007, **50**(9) : 1841-1851

LEE DH, LEE IK, SONG K, STEFFES M, TOSCANO W, et coll. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006, **29**(7) : 1638-1644

LEE DH, STEFFES MW, SJÖDIN A, JONES RS, NEEDHAM LL, JACOBS DR. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010, **118**(9) : 1235-1242

LEE DH, STEFFES MW, SJÖDIN A, JONES RS, NEEDHAM LL, JACOBS DR. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011, **6**(1) : e15977

LONGNECKER MP, DANIELS JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 2001, **109** suppl : 871-876

MENDEZ M, GARCIA-ESTEBAN R, GUXENS M, VRIJHEID M, KOGEVINAS M, GOÑI F, et coll. Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. *Environ Health Perspect* 2011, **119**(2) : 272-278

MICHALEK J, KETCHUM N, TRIPATHI R. Diabetes mellitus and 2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin elimination in veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health Part A* 2003, **66**(3) : 211-221

MNIF W, HASSINE AIH, BOUAZIZ A, BARTEGI A, THOMAS O, ROIG B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8**(6) : 2265-2303

MONTGOMERY MP, KAMEL F, SALDANA TM, ALAVANJA MCR, SANDLER DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol* 2008, **167**(10) : 1235-1246

NORDBY KC, ANDERSEN A, IRGENS LM, KRISTENSEN P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31**(2) : 89-96

PELLETIER C, DESPRÉS JP, TREMBLAY A. Plasma organochlorine concentrations in endurance athletes and obese individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2002, **34**(12) : 1971

PELLETIER C, IMBEAULT P, TREMBLAY A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes rev* 2003, **4**(1) : 17-24

RIGNELL-HYDBOM A, LIDFELDT J, KIVIRANTA H, RANTAKOKKO P, SAMSIOE G, et coll. Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS One* 2009, **4**(10) : e7503

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, HAGMAR L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol* 2007, **26**(5), 447-452

SCHILDKRAUT JM, DEMARK-WAHNEFRIED W, DEVOTO E, HUGHES C, LASETER JL, NEWMAN B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8**(2) : 179-183

SCHREINEMACHERS DM. Mortality from Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus (Type 2) in Four US. Wheat-Producing States: A Hypothesis-Generating Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114**(2) : 186-193

SEMCHUK KM, MCDUFFIE HH, SENTHILSELVAN A, CESSNA AJ, IRVINE DG. Body mass index and bromoxynil exposure in a sample of rural residents during spring herbicide application. *J Toxicol Environ Health* 2004, **67**(17), 1321-1352.

SMINK A, RIBAS-FITO N, GARCIA R, TORRENT M, MENDEZ M, et coll. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr* 2008, **97**(10) : 1465-1469

SON HK, KIM SA, KANG JH, CHANG YS, PARK SK, et coll. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int* 2010, **36**(5) : 410-414

SRIVASTAVA A, GUPTA B, BIHARI V, MATHUR N, PANGTEY B, et coll. Organochlorine pesticide exposure and thyroid function: a study in human subjects. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995, **14**(2) : 107

TOFT G, FLYVBJERG A, BONDE JP. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Health* 2006, **5** : 32

TREMBLAY A, PELLETIER C, DOUCET E, IMBEAULT P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, **28**(7) : 936-939

TURYK M, ANDERSON H, KNOBELOCH L, IMM P, PERSKY V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect* 2009, **117**(7) : 1076-1082

VIRALLY M, BLICKLÉ JF, GIRARD J, HALIMI S, SIMON D, GUILLAUSSEAU PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab* 2007, **33**(4) : 231-244

WANG J, ZHU Y, CAI X, YU J, YANG X, CHENG J. Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere* 2011, **82**(7) :1080-1082



---

# Cancers du sein et pesticides

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins avec 1,5 million de nouveaux cas par an dans le monde (Boyle et Levin, 2008), et une incidence en augmentation depuis plusieurs décennies. En France, avec plus de 50 000 nouveaux cas par an, il représente le cancer le plus fréquent chez la femme (Belot et coll., 2008). L'augmentation de l'incidence de ce cancer peut être expliquée par un dépistage accru de tumeurs latentes, des changements séculaires dans les facteurs de risque influençant le métabolisme hormonal comme l'âge précoce aux premières règles, la faible parité, l'âge tardif à la première grossesse, la prise de traitements hormonaux de la ménopause ou le surpoids chez les femmes ménopausées, mais des expositions environnementales et professionnelles pourraient également contribuer à l'apparition de cancers du sein (Brody et Rudel, 2003). Les expositions environnementales à des perturbateurs endocriniens ont été plus particulièrement mises en cause en raison de leur rôle dans la synthèse, la sécrétion, le transport, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles qui jouent un rôle central dans le développement du cancer du sein ou d'autres cancers hormono-dépendants (Soto et Sonnenschein, 2010), mais d'autres mécanismes comme la formation d'adduits à l'ADN pourraient intervenir lors d'exposition à des composés chimiques reconnus comme cancérigènes mammaires chez l'animal (Gammon et Santella, 2008 ; Rudel et coll., 2007). Nous décrivons ici séparément les études épidémiologiques sur le cancer du sein en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides, et les études en lien avec les expositions environnementales basées sur la mesure de biomarqueurs d'exposition.

## Expositions professionnelles

La plupart des études sur les risques de cancer en rapport avec des expositions professionnelles aux pesticides ont été effectuées chez les hommes. Le cancer du sein chez l'homme constituant un événement rare, les informations sur le cancer du sein en rapport avec les expositions professionnelles aux pesticides sont donc très parcellaires. La plupart des informations disponibles proviennent d'études effectuées chez les femmes travaillant en milieu agricole, mais les données sur les travailleuses de la production de pesticides ou d'autres professions utilisant des pesticides font en revanche largement défaut.

Dans les études en milieu agricole, les niveaux d'exposition aux pesticides observés chez les femmes étaient en général bien plus faibles que chez leurs homologues masculins, car ce sont en général les hommes qui pratiquent

l'épandage sur les cultures. Cependant, l'exposition des femmes aux pesticides n'est pas toujours négligeable. Ainsi, d'après les données de l'*Agricultural Health Study* (Alavanja et coll., 1996) - une grande cohorte d'applicateurs de pesticides dans l'Iowa et la Caroline du Nord aux États-Unis - environ un tiers des conjointes d'agriculteurs avaient été amenées à appliquer elles-mêmes des pesticides. L'exposition des agricultrices et des travailleuses agricoles peut également survenir à l'occasion d'interventions dans les zones récemment traitées, en rapport avec les résidus de pesticides présents sur les feuilles et sur le sol après la pulvérisation. Cette source d'exposition est d'autant plus importante que la ré-entrée sur les parcelles récemment traitées constitue une activité fréquente chez les femmes et implique généralement beaucoup plus d'heures de travail que l'application des pesticides eux-mêmes. L'exposition des femmes peut également survenir lors de la contamination domestique à l'occasion du nettoyage des vêtements ou de l'équipement de travail contaminés. Il faut enfin signaler que des expositions aux pesticides à des niveaux élevés peut survenir chez les travailleuses agricoles amenées à pratiquer les tâches les plus exposantes dans les pays en voie de développement (Garcia, 2003).

Le risque de cancer du sein chez les femmes en milieu agricole est très variable d'une étude à l'autre, reflétant vraisemblablement un mode de vie et des conditions d'exposition aux pesticides variées selon les populations étudiées, mais les auteurs de ces études ont rarement cherché à quantifier les expositions individuellement et à comparer les risques de cancer en fonction des niveaux d'exposition estimés. Une étude américaine a rapporté des augmentations significatives du cancer du sein chez les agricultrices déclarant être présentes dans les cultures pendant ou peu après l'application des pesticides, ou chez celles n'utilisant pas d'équipement de protection (Duell et coll., 2000). À l'inverse, l'étude américaine *Agricultural Health Study* a rapporté que l'incidence du cancer du sein chez les femmes d'agriculteurs ayant déclaré appliquer elles-mêmes les pesticides était diminué par rapport à la population générale (*Standardized Incidence Ratio* SIR=0,87 ; IC 95 % [0,74-1,02]) (Engel et coll., 2005). Dans cette étude, les auteurs rapportaient également une augmentation du risque de cancer du sein associé avec l'utilisation de l'herbicide 2,4,5-TP (acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique), qui reste à confirmer, mais il n'existait pas d'association avec le nettoyage de vêtements utilisés lors de l'application.

D'autres études épidémiologiques se sont contentées de comparer le risque de cancer du sein chez les femmes en milieu agricole à celui de la population générale, sans chercher à obtenir des informations individuelles sur les sources d'exposition potentielle aux pesticides. L'incidence du cancer du sein chez les agricultrices était augmenté dans des études en Asie (Gardner et coll., 2002) et en Amérique du Nord (Band et coll., 2000). À l'inverse, une étude effectuée en France chez les femmes d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or, a rapporté que l'incidence du cancer du sein chez les femmes en secteur agricole était diminuée par rapport à toutes les autres femmes (Villeneuve et coll., 2011).

Plusieurs études européennes (Kristensen et coll., 1996 ; Pukkala et Notkola 1997 ; Settimi et coll., 1999 ; Wiklund et Dich 1994) ou aux États-Unis (Duell et coll., 2000) avaient également rapporté que l'incidence des cancers du sein était diminuée chez les agricultrices. Les conditions variées de vie et de travail des agricultrices selon les pays pourraient expliquer ces résultats apparemment contradictoires. Il est difficile d'interpréter ces résultats par rapport à l'exposition aux pesticides, du fait de multiples facteurs concomitants spécifiques du milieu agricole qui n'ont pas toujours été pris en compte et qui ont pu jouer un rôle de confusion (activité physique, alimentation, mode de vie).

Parmi les autres populations exposées professionnellement aux pesticides, une étude internationale sur les femmes travaillant dans les usines de production de phénoxy-herbicides a montré une augmentation de la mortalité par cancer du sein chez les femmes exposées aux herbicides contaminés par les dioxines (Kogevinas et coll., 1997). Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions quant à l'implication des herbicides dans le risque de la maladie. À notre connaissance, il n'existe pas de données sur le risque de cancer du sein chez les travailleuses de la production d'autres classes de pesticides.

Au total, le risque de cancer du sein chez les femmes travaillant dans les secteurs d'activité impliquant une exposition aux pesticides n'a pas été évalué de façon assez complète et détaillée pour en tirer des informations utiles sur le rôle joué par les pesticides dans l'apparition de ce cancer. Il est toutefois vraisemblable que les expositions dans les populations concernées ont été relativement faibles par rapport à celles des hommes. Les niveaux d'exposition devraient être quantifiés de façon plus précise dans les études futures chez les femmes exposées professionnellement.

## Expositions environnementales

Les études épidémiologiques ayant examiné le lien entre le cancer du sein et l'exposition à des pesticides d'origine environnementale sont relativement nombreuses, mais elles ont porté presque exclusivement sur les insecticides organochlorés comme le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) dont les effets de perturbateurs endocriniens sont avérés. Le DDT est le premier insecticide moderne, développé durant la seconde guerre mondiale, d'abord utilisé dans la lutte contre les insectes transmettant le paludisme ou le typhus, puis comme insecticide agricole. Les composés organochlorés tels que le DDT sont persistants dans l'environnement et contaminants de la chaîne alimentaire. Malgré leur interdiction dans la plupart des pays industrialisés depuis les années 1970, ils sont toujours détectables à l'état de trace dans le sang et dans les graisses de la plupart des individus du fait de leurs demi-vies de plusieurs années. Cette propriété a été mise à profit dans les études épidémiologiques pour mesurer l'exposition au DDT dans le sang ou dans les graisses,

en utilisant le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène), principal métabolite du DDT, comme biomarqueur d'exposition. En 1993, Wolff et coll. ont publié une étude montrant que le risque de cancer du sein était augmenté chez les femmes ayant des concentrations sériques élevées de DDE par rapport aux femmes ayant de faibles niveaux. Un grand nombre d'études épidémiologiques publiées à la suite de ce premier rapport n'ont pas confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein. En 2002, Calle et coll. dans une revue de la littérature ont conclu qu'il n'existait pas de preuves suffisantes en faveur d'une association entre les niveaux de pesticides organochlorés mesurés dans le sang et les tissus adipeux et le risque de cancer du sein. Lopez-Cervantes et coll. (2004) ont formulé les mêmes conclusions sur la base d'une méta-analyse sur les concentrations tissulaires de DDE. Les études plus récentes publiées depuis ces méta-analyses ont rapporté des résultats contradictoires avec 4 études ne montrant pas d'association entre les concentrations d'organochlorés et le cancer du sein (Soliman et coll., 2003 ; McCready et coll., 2004 ; Iwasaki et coll., 2008 ; Itoh et coll., 2009) et 4 autres études montrant des associations positives (Charlier et coll., 2003 ; Ibarluzea et coll., 2004 ; Cassidy et coll., 2005 ; Cohn et coll., 2007).

Même si la majorité des études ne mettent pas en évidence de lien entre exposition aux pesticides organochlorés et cancer du sein, il est donc difficile de trancher définitivement. Il faut également noter qu'aucune de ces études n'a porté spécifiquement sur l'exposition aux pesticides survenues à des périodes clés du développement au cours desquelles la glande mammaire pourrait être particulièrement sensible aux effets d'expositions environnementales (Russo et coll., 1993 et 2000). Ainsi les expositions au cours de la période périnatale, de l'adolescence ou des grossesses, correspondant à des phases de développement de la glande mammaire et de différenciation des cellules de l'épithélium, pourraient avoir un rôle étiologique prépondérant dans le cancer du sein. On a observé par exemple que l'exposition aux rayonnements ionisants à un âge précoce confère un risque accru de développer un cancer du sein par rapport à l'exposition plus tardive (Tokunaga et coll., 1994 ; Land, 1995). La possibilité de mesurer les expositions au cours de périodes critiques du développement, et de prendre en compte la chronologie de survenue des expositions au cours de la vie, constitue ainsi un aspect très important pour mettre en évidence le lien entre polluants environnementaux et cancer du sein, rarement pris en compte dans les études épidémiologiques sur le cancer du sein. L'étude menée par Cohn et coll. (2007) est à cet égard tout à fait intéressante, car elle a permis d'évaluer l'exposition précoce au DDT. Cette étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes membres du programme de santé *Kaiser Permanente* à Oakland (Californie), a utilisé des échantillons de sang recueillis puis stockés entre 1959 et 1967 pour doser les taux sériques de p,p'-DDT. Les auteurs ont constaté que les femmes qui avaient une concentration élevée de p,p'-DDT dans le sérum lors du prélèvement avaient un risque de cancer du sein augmenté de façon significative d'un facteur 5, mais seulement chez les

femmes ayant moins de 14 ans en 1945 c'est-à-dire à une période où le DDT a commencé à être largement utilisé aux États-Unis. La prudence s'impose dans l'interprétation des résultats de cette seule étude qui indique que le DDT pourrait agir sur le risque de cancer du sein lorsque l'exposition survient précocement. Les circonstances de cette étude ayant permis d'estimer le risque de cancer du sein en rapport avec l'exposition précoce au DDT à un moment où le DDT était largement utilisé aux États-Unis sont assez exceptionnelles, et il sera difficile de répliquer ces résultats. Ils suggèrent que les études basées sur des concentrations de biomarqueurs effectuées au moment du diagnostic de cancer du sein dans les études cas-témoins ou quelques années auparavant dans les études de cohorte prospectives, n'ont pas permis d'évaluer les expositions aux pesticides au cours des périodes de la vie pertinentes sur le plan étiologique, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association entre exposition aux pesticides et cancer du sein généralement observée dans ces études.

Contrairement aux pesticides organochlorés, peu d'études épidémiologiques ont porté sur les effets des autres pesticides non-organochlorés dans le risque de cancer du sein. Parmi les 8 études publiées, 4 étaient des études cas-témoins (Brody et coll., 2004 ; O'Leary et coll., 2004 ; Teitelbaum et coll., 2007 ; Farooq et coll., 2010) qui ne comportaient pas d'information sur les expositions à des pesticides spécifiques, et une étude était de type écologique (Muir et coll., 2004). Les 3 autres études (Engel et coll., 2005 ; Reynolds et coll., 2005 ; McElroy et coll., 2007) ont évalué l'exposition à certains pesticides spécifiques, mais ces études sont trop peu nombreuses pour fournir des éléments de conclusion définitifs.

Au total, les éléments épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure à un effet des pesticides dans l'apparition de cancers du sein. À la très grande complexité des expositions aux pesticides, s'ajoutent des difficultés supplémentaires pour le cancer du sein car les niveaux d'exposition professionnelle observés chez les femmes sont plus faibles que chez les hommes, et parce qu'il semble essentiel de pouvoir cibler les expositions survenues à des périodes critiques spécifiques du développement de la glande mammaire. La réalisation d'études épidémiologiques solides disposant d'une évaluation détaillée des expositions professionnelles ou environnementales constitue un défi majeur qui ne pourra pas être relevé facilement. Ces études devront s'appuyer sur les résultats d'études expérimentales montrant le rôle de pesticides dans la cancérogénèse des cellules mammaires, et dans le cas des polluants persistants à longue demi-vie sur la modélisation des expositions vie entière basée sur des modèles toxicocinétiques. La mise en évidence de modifications épigénétiques liées à l'exposition aux pesticides pourrait également constituer une voie de recherche d'intérêt à l'avenir.

**Pascal Guénel**

*Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)  
Inserm UMRS 1018, Villejuif*

## BIBLIOGRAPHIE

- ALAVANJA MC, SANDLER DP, MCMASTER SB, ZAHM SH, MCDONNELL CJ, et coll. The agricultural health study. *Environmental health perspectives* 1996, **104** : 362-369
- BAND PR, LE ND, FANG R, DESCHAMPS M, GALLAGHER RP, YANG P. Identification of occupational cancer risks in british columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 284-310
- BELOT A, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, JOUGLA E, BENHAMOU E, et coll. Cancer incidence and mortality in france over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56** : 159-175
- BOYLE P, LEVIN B. World cancer report 2008. International Agency for Research on Cancer, 2008
- BRODY JG, RUDEL RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental health perspectives* 2003, **111** : 1007-1019
- BRODY JG, ASCHENGRAU A, MCKELVEY W, RUDEL RA, SWARTZ CH, KENNEDY T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with gis. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 889-897
- CALLE EE, FRUMKIN H, HENLEY SJ, SAVITZ DA, THUN MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002, **52** : 301-309
- CASSIDY RA, NATARAJAN S, VAUGHAN GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **90** : 55-64
- CHARLIER C, ALBERT A, HERMAN P, HAMOIR E, GASPARD U, et coll. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 348-351
- COHN BA, WOLFF MS, CIRILLO PM, SHOLTZ RI. Ddt and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1406-1414
- DUELL EJ, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, NEWMAN B, SMITH JC, et coll. A population-based case-control study of farming and breast cancer in north carolina. *Epidemiology* 2000, **11** : 523-531
- ENGEL LS, HILL DA, HOPPIN JA, LUBIN JH, LYNCH CF, et coll. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 121-135
- FAROOQ U, JOSHI M, NOOKALA V, CHERIYATH P, FISCHMAN D, GRABER NJ, et coll. Self-reported exposure to pesticides in residential settings and risk of breast cancer: A case-control study. *Environ Health* 2010, **9** : 30
- GAMMON MD, SANTELLA RM. Pah, genetic susceptibility and breast cancer risk: An update from the long island breast cancer study project. *European journal of cancer* 2008, **44** : 636-640

GARCIA AM. Pesticide exposure and women's health. *American journal of industrial medicine* 2003, **44** : 584-594

GARDNER KM, OU SX, JIN F, DAI Q, RUAN Z, THOMPSON SJ, et coll.. Occupations and breast cancer risk among chinese women in urban shanghai. *Am J IndMed* 2002, **42** : 296-308

IBARLUZEA JJ, FERNANDEZ MF, SANTA-MARINA L, OLEA-SERRANO MF, RIVAS AM, et coll. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 591-600

ITOH H, IWASAKI M, HANAOKA T, KASUGA Y, YOKOYAMA S, et coll. Serum organochlorines and breast cancer risk in japanese women: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2009, **20** : 567-580

IWASAKI M, INOUE M, SASAZUKI S, KURAHASHI N, ITOH H, et coll. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among japanese women: A nested case-control study. *Sci Total Environ* 2008, **402**(2-3) : 176-183

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *American Journal of Epidemiology* 1997, **145** : 1061-1075

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in norwegian agriculture. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1996, **22** : 14-26

LAND CE. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. The example of breast cancer. *JAMA* 1995, **274** : 402-407

LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, TOBIAS A, LOPEZ-CARRILLO L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 207-214

MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk canada. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 399-418

MCELROY JA, GANGNON RE, NEWCOMB PA, KANAREK MS, ANDERSON HA, et coll. 2007. Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in wisconsin. *J Expo Sci Environ Epidemiol* **17** : 207-214

MUIR K, RATTANAMONGKOLGUL S, SMALLMAN-RAYNOR M, THOMAS M, DOWNER S, JENKINSON C. Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of england. *Public Health* 2004, **118** : 513-520

O'LEARY ES, VENA JE, FREUDENHEIM JL, BRASURE J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: A nested case-control study of residentially stable women living on long island. *Environ Res* 2004, **94** : 134-144

PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33

- REYNOLDS P, HURLEY SE, GUNIER RB, YERABATI S, QUACH T, HERTZ A. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in california, 1988-1997. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 993-1000
- RUDEL RA, ATTFIELD KR, SCHIFANO JN, BRODY JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007, **109** : 2635-2666
- RUSSO J, CALAF G, SOHI N, TAHIN Q, ZHANG PL, ALVARADO ME, et coll. Critical steps in breast carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993, **698** : 1-20
- RUSSO J, HU YF, YANG X, RUSSO IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2000, **27** : 17-37
- SETTIMI L, COMBA P, CARRIERI P, BOFFETTA P, MAGNANI C, et coll. Cancer risk among female agricultural workers: A multi-center case- control study. *American journal of industrial medicine* 1999, **36** : 135-141
- SOLIMAN AS, WANG X, DIGIOVANNI J, EISSA S, MORAD M, et coll. Serum organochlorine levels and history of lactation in egypt. *Environ Res* 2003, **92** : 110-117
- SOTO AM, SONNENSCHNEIN C. Environmental causes of cancer: Endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010, **6** : 363-370
- TEITELBAUM SL, GAMMON MD, BRITTON JA, NEUGUT AI, LEVIN B, STELLMAN SD. Reported residential pesticide use and breast cancer risk on long island, new york. *AmJ Epidemiol* 2007, **165** : 643-651
- TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation research* 1994, **138** : 209-223
- VILLENEUVE S, FEVOTTE J, ANGER A, TRUONG T, LAMKARKACH F, et coll. Breast cancer risk by occupation and industry: Analysis of the cecile study, a population-based case-control study in france. *American journal of industrial medicine* 2011, **54** : 499-509
- WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among female farmers in sweden. *Cancer Causes & Control* 1994, **5** : 449-457
- WOLFF MS, TONIOLO PG, LEE EW, RIVERA M, DUBIN N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 648-652

# Annexes



## Expertise collective Inserm : Principes et méthode

L'Expertise collective Inserm<sup>98</sup> apporte un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. L'Expertise collective Inserm doit être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision. Les conclusions apportées par les travaux d'expertise collective contribuent, mais ne peuvent se substituer, au débat des professionnels concernés ou au débat de société.

L'Expertise collective Inserm peut être complétée, à la demande d'un commanditaire, par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances et recommandations en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations...).

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Plus de soixante dix expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Inserm est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (exhaustivité des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus).

Le Centre d'expertise collective Inserm<sup>99</sup> organise les différentes étapes de l'expertise depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre d'expertise collective constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat, assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise, et contribue à la rédaction scientifique de l'expertise.

### Instruction de la demande

La phase d'instruction permet de préciser la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe bien une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui précise le cadrage de

---

98. Label déposé par l'Inserm

99. Il constitue le Pôle d'expertise collective de l'Institut multiorganisme santé publique de l'Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé)

l'expertise (principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm.

Au cours de cette phase d'instruction et selon les thèmes, peuvent également être organisées par l'Inserm des rencontres avec les associations de patients pour prendre connaissance des questions qu'elles souhaitent voir traitées et des sources de données dont elles disposent.

### **Réalisation de la recherche bibliographique**

Le cahier des charges, établi avec le commanditaire, est traduit en une liste de questions scientifiques qui permettent d'identifier les disciplines concernées et de construire l'interrogation des bases de données bibliographiques internationales. Les articles et documents sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques constituent la base documentaire qui sera transmise aux experts qui pourront la compléter si nécessaire.

Des rapports institutionnels, des données statistiques brutes, des publications émanant d'associations et d'autres documents de littérature grise sont également repérés pour compléter les publications académiques et mis à la disposition des experts. Enfin, une revue des principaux articles de la presse française est fournie aux experts au cours de l'expertise leur permettant de suivre l'actualité sur le thème et sa traduction sociale.

### **Constitution du groupe d'experts**

Pour chaque expertise, un groupe d'experts est constitué en fonction des compétences scientifiques nécessaires à l'analyse de l'ensemble de la bibliographie recueillie et à la complémentarité des approches. L'Expertise collective Inserm étant définie comme une analyse critique des connaissances disponibles, le choix des experts se fonde sur leurs compétences scientifiques, attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et internationale. Ils doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. La composition du groupe d'experts est validée par la Direction de l'Institut de santé publique de l'Inserm. Chaque expert doit compléter et signer avant le début de l'expertise une déclaration de lien d'intérêt.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

## **Analyse critique de la littérature par les experts**

Avant la première réunion du groupe, les experts reçoivent un document explicatif de leur mission, le programme scientifique (les questions à traiter), le plan de travail, la base bibliographique de l'expertise établie à ce jour.

Au cours de la première réunion, le groupe d'experts discute la liste des questions à traiter, la complète ou la modifie. Il examine également la base bibliographique et propose des recherches supplémentaires pour l'enrichir.

Au cours des réunions suivantes, chaque expert est amené à présenter oralement son analyse critique de la littérature sur l'aspect qui lui a été attribué dans son champ de compétence en faisant la part des acquis, incertitudes et controverses du savoir actuel. Les questions, remarques, points de convergence ou de divergence suscités par cette analyse au sein du groupe sont pris en considération dans le chapitre que chacun des experts rédige. Le rapport d'analyse, regroupant ces différents chapitres, reflète ainsi l'état de l'art dans les différentes disciplines concernées par le sujet traité.

Au cours de ces réunions, des personnes extérieures au groupe sont auditionnées pour apporter une approche ou un point de vue complémentaire.

## **Synthèse et recommandations**

Une synthèse reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force. Cette synthèse est plus spécifiquement destinée au commanditaire et aux décideurs dans une perspective d'utilisation des connaissances qui y sont présentées. Son écriture doit donc tenir compte du fait qu'elle sera lue par des non scientifiques.

La plupart des expertises collectives s'accompagnent de « recommandations » qui s'appuient sur un argumentaire scientifique. Elles proposent de définir des actions futures en santé publique ou des axes de recherche pour combler les lacunes de connaissances scientifiques constatées au cours de l'analyse.

Pour certaines expertises traitant de sujets sensibles, une note de lecture critique du rapport et de la synthèse est demandée à plusieurs grands « lecteurs » choisis pour leurs compétences scientifiques ou leur connaissance du sujet.

## **Présentation des conclusions de l'expertise et mise en débat**

Une fois le rapport d'expertise remis au commanditaire, et en accord avec lui, plusieurs actions de communication peuvent être organisées : communiqué de presse, conférence de presse, colloque.

Les rapports d'expertise sont publiés aux éditions Inserm et disponibles en librairie. Les expertises et leurs synthèses sont mises en ligne sur le site internet de l'Inserm<sup>100</sup>, ainsi que la synthèse traduite en anglais<sup>101</sup>. Par ailleurs, la collection complète est disponible sur iPubli<sup>102</sup>, le site d'accès libre aux collections documentaires de l'Inserm.

---

100. <http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>

101. <http://english.inserm.fr/thematiques/public-health/collective-expert-reports>

102. <http://www.ipubli.inserm.fr>

## ANNEXE 2

## Substances phytopharmaceutiques autorisées en France en 2012 selon la réglementation de l'Union Européenne<sup>103</sup>

(E)-8-Dodecen-1-yl acetate	<i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. Kurstaki strains ABTS 351, PB 54, SA 11, SA12 and EG 2348	Clopyralid
(E,E)-8,10-Dodecadien-1-ol		Clothianidin
(E,Z)-7,9-Dodecadien-1-yl acetate		Coniothyrium minitans
(Z)-11-Hexadecenal	<i>Bacillus thuringiensis</i> subsp. Tenebrionis strain NB 176 (TM 14 1)	Copper compounds
(Z)-13-Octadecenal		Copper hydroxide
(Z)-8-Dodecen-1-ol	<i>Beauveria bassiana</i> strains ATCC 74040 and GHA	Copper oxide
(Z)-9-Dodecen-1-yl acetate		Copper oxychloride
(Z)-9-Hexadecenal	Beflubutamid	Cyazofamid
1-Decanol	Benalaxyl	Cycloxydim
1-Naphthylacetamide (1-NAD)	Benfluralin	Cydia pomonella Granulovirus (CpGV)
1-Naphthylacetic acid (1-NAA)	Bensulfuron	Cyflufenamid
2,4-D	Bentazone	Cyfluthrin
2,4-DB	Benthiavalcarb	Cyhalofop-butyl
2,5-Dichlorobenzoic acid methylester	Beta-Cyfluthrin	Cymoxanil
6-Benzyladenine	Bifenazate	Cypermethrin
Abamectin (aka avermectin)	Bifenox	Cyproconazole
Acetamiprid	Blood meal	Cyprodinil
Acetic acid	Bordeaux mixture	Cyromazine
Acibenzolar-S-methyl (benzothiadiazole)	Boscalid (formerly nicobifen)	Daminozide
Aclonifen	Bromadiolone	Dazomet
Acrinathrin	Bromoxynil	Deltamethrin
Alpha-Cypermethrin (aka alphamethrin)	Bupirimate	Desmedipham
Aluminium phosphide	Calcium phosphide	Dicamba
Aluminium silicate (aka kaolin)	Captan	Dichlorprop-P
Amidosulfuron	Carbetamide	Diclofop
Amitrole (aminotriazole)	Carboxin	Didecyldimethylammonium chloride
Ammonium acetate	Carfentrazone-ethyl	Difenoconazole
Ampelomyces quisqualis strain AQ10	Chloridazon (aka pyrazone)	Difflubenzuron
Azimsulfuron	Chlormequat	Diffluencan
Azoxystrobin	Chlorothalonil	Dimethachlor
Bacillus subtilis str. QST 713	Chlorotoluron	Dimethenamid-P
Bacillus thuringiensis subsp. Aizawai strains ABTS-1857 and GC-91	Chlorpropham	Dimethoate
	Chlorpyrifos	Dimethomorph
	Chlorpyrifos-methyl	Dimoxystrobin
	Chlorsulfuron	Diquat (dibromide)
	Cinidon ethyl	Dithianon
	Clethodim	Dodemorph
	Clodinafop	Dodine
	Clofentezine	Epoxiconazole
	Clomazone	

Esfenvalerate	Fosthiazate	Metamitron
Ethephon	Gibberellic acid	Metarhizium anisopliae var. anisopliae strain BIPESCO 5/F52
Ethofumesate	Gibberellin	Metazachlor
Ethylene	Glufosinate	Metconazole
Etofenprox	Glyphosate (incl trimesium aka sulfosate)	Methiocarb (aka mercaptodimethur)
Etoxazole	Heptamaloxyloglucan	Methoxyfenozide
Famoxadone	Hexythiazox	Metiram
Fat distillation residues	Hydrolysed proteins	Metosulam
Fatty acids C7 to C20	Hymexazol	Metrafenone
Fatty acids C7-C18 and C18 unsaturated potassium salts (CAS 67701-09-1)	Imazalil (aka enilconazole)	Metribuzin
FEN 560 (Fenugreek seed powder)	Imazamox	Metsulfuron-methyl
Fenamidone	Imazaquin	Milbemectin
Fenazaquin	Imidacloprid	Myclobutanil
Fenbuconazole	Indolylbutyric acid	Napropamide
Fenbutatin oxide	Indoxacarb	Nicosulfuron
Fenhexamid	Iodosulfuron	Oryzalin
Fenoxaprop-P	Ioxynil	Oxadiargyl
Fenoxycarb	Iprodione	Oxadiazon
Fenpropidin	Iprovalicarb	Oxamyl
Fenpropimorph	Iron sulphate	Oxyfluorfen
Fenpyroximate	Isoproturon	Paclobutrazol
Ferric phosphate	Isoxaben	Paraffin oil/(CAS 64742-46-7)
Fipronil	Isoxaflutole	Paraffin oil/(CAS 72623-86-0)
Flazasulfuron	Kresoxim-methyl	Paraffin oil/(CAS 8042-47-5)
Flonicamid (IKI-220)	lambda-Cyhalothrin	Paraffin oil/(CAS 97862-82-3)
Florasulam	Laminarin	Pelargonic acid (CAS 112-05-0)
Fluazifop-P	Lecanicillium muscarium (formerly Verticillium lecanii) strain Ve6	Penconazole
Fluazinam	Lenacil	Pencycuron
Fludioxonil	Linuron	Pendimethalin
Flufenacet (formerly fluthiamide)	Magnesium phosphide	Penoxsulam
Flumioxazin	Maleic hydrazide	Pepper
Fluopicolide	Mancozeb	Pethoxamid
Fluoxastrobin	Maneb	Phenmedipham
Flupyr-sulfuron-methyl (DPX KE 459)	MCPA	Phosmet
Fluquinconazole	MCPB	Picloram
Flurochloridone	Mecoprop	Picolinafen
Fluroxypyr	Mecoprop-P	Picoxystrobin
Flurtamone	Mepanipyrim	Pirimicarb
Fusilazole	Mepiquat	Pirimiphos-methyl
Flutolanil	Mesosulfuron	Plant oils / Citronella oil
Flutriafol	Mesotrione	Plant oils / Clove oil
Fluxapyroxad	Metalaxyl-M	Plant oils/ Rape seed oil
Folpet	Metaldehyde	Potassium hydrogen carbonate
Foramsulfuron	Metam (incl. -potassium and -sodium)	Prochloraz
Fosetyl		Prohexadione
		Propamocarb

Propaquizafop	Repellents by smell of animal or plant origin/ fish oil	Thifensulfuron-methyl
Propiconazole	Rimsulfuron (aka renriduron)	Thiophanate-methyl
Propineb	S-Metolachlor	Thiram
Propoxycarbazone	Silthiofam	Tolclofos-methyl
Propyzamide	Sintofen (aka Cintofen)	Tri-allate
Proquinazid	Sodium hypochlorite	Triadimenol
Prosulfocarb	Spinosad	Tribasic copper sulfate
Prosulfuron	Spirodiclofen	Tribenuron (aka metometuron)
Prothioconazole	Spiroxamine	Trichoderma asperellum (formerly T. harzianum) strains ICC012, T25 and TV1
Pseudomonas chlororaphis strain MA342	Sulcotrione	Trichoderma harzianum strains T-22 and ITEM 908
Pymetrozine	Sulfosulfuron	Triclopyr
Pyraclostrobin	Sulfuryl fluoride	Trifloxystrobin
Pyraflufen-ethyl	Sulphur	Triflusulfuron
Pyrethrins	tau-Fluvalinate	Trimethylamine hydrochloride
Pyridaben	Tebuconazole	Trinexapac (aka cimetacarb ethyl)
Pyridate	Tebufenozide	Triticonazole
Pyrimethanil	Tebufenpyrad	Tritosulfuron
Pyriproxyfen	Tefluthrin	zeta-Cypermethrin
Quartz sand	Tetraconazole	Ziram
Quinmerac	Tetradecan-1-ol	Zoxamide
Quinoclamine	Thiabendazole	
Quinoxifen	Thiacloprid	
Quizalofop-P-ethyl	Thiamethoxam	

## Substances phytopharmaceutiques autorisées en France (non autorisées en Europe)

Acetochlor

Fish oil, fatty acids



## ANNEXE 3

## Présentation de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*<sup>104</sup>

L'*Agricultural Health Study* est un travail collectif impliquant le *National Cancer Institute*, le *National Institute of Environmental Health Sciences*, et l'*US Environmental Protection Agency*.

L'étude présente 4 aspects majeurs :

- la cohorte prospective principale sur la survenue (ou non) de cancers), en lien avec les registres de cancers, les statistiques de mortalité et l'*United States Renal Data System* et complétés par une collection de données en cours (entretien téléphonique, questionnaire sur l'alimentation et un prélèvement de cellules buccales) ;
- des études transversales, incluant des recueils de données par questionnaire, des mesures fonctionnelles, des biomarqueurs et un système d'information géographique ;
- des études cas-témoins nichés dans la cohorte ;
- une mesure d'exposition et des études de validation.

La cohorte inclut 89 655 sujets dont 52 394 exploitants agricoles applicateurs de pesticides disposant d'une licence et leurs épouses 32 345 ainsi que 4 916 applicateurs professionnels, recrutés dans l'Iowa et la Caroline du Nord. La phase 1 (recrutement de la cohorte) a commencé en 1993 et s'est terminée en 1997. Le suivi de phase 2 a commencé en 1999 et s'est terminée pour les exploitants agricoles applicateurs de pesticides et leurs épouses en 2003. Le suivi de phase 2 pour les applicateurs professionnels a commencé en octobre 2003 et s'est terminée en octobre 2005. La phase 3 du suivi a commencé en novembre 2005 et s'est terminée en février 2010.

La phase 1 (observation) correspondait à l'envoi d'un questionnaire pour obtenir des informations sur l'utilisation des pesticides (voir tableau des pesticides étudiés), sur les autres expositions des applicateurs, les modalités de travail pouvant modifier l'exposition, et les autres activités qui pouvaient affecter l'exposition ou les risques de santé (par exemple le régime alimentaire, l'activité physique, l'alcool, l'état de santé, des antécédents familiaux de cancers, les autres occupations et le passé tabagique).

104. <http://aghealth.nci.nih.gov/>

La phase 2 avait 3 modes de collectes de données : un entretien téléphonique assisté par ordinateur, une collecte de cellules buccales et un questionnaire sur l'alimentation envoyé par mail. L'entretien de phase 2 avait pour but de recueillir des informations sur l'utilisation de pesticides depuis l'inclusion dans la cohorte, les pratiques agricoles courantes, et les modifications de l'état de santé. De plus, le questionnaire sur l'alimentation faisait le point sur les pratiques culinaires et les aliments consommés. La collecte de cellules buccales avait pour but de tester l'impact de facteurs génétiques sur les observations épidémiologiques. La phase 3 incluait un entretien téléphonique assisté par ordinateur et une collecte de cellules buccales.

Les entretiens des phases 2 et 3 avaient pour but de recueillir des informations sur l'utilisation de pesticides depuis l'inclusion dans la cohorte, les pratiques agricoles courantes, et les modifications de l'état de santé.

De plus, plusieurs sous-études incluant un petit nombre de participants à l'étude ont mesuré directement l'exposition des applicateurs et des membres de leur famille à des pesticides sélectionnés. Certaines de ces études ont analysé plus en détail des sous-groupes pour des maladies ou des expositions spécifiques.

**Tableau : Pesticides étudiés dans la cohorte prospective *Agricultural Health Study* (d'après Alavanja et coll., 2003)<sup>105</sup>**

Substance active	Familles chimiques
<b>FONGICIDES</b>	
Bénomyl	Carbamates
Captane	Thiophthalimides
Chlorothalonil	Isophthalonitriles
Manèbe/mancozèbe	Dithiocarbamates
Métalaxyl	Acylalanines
Zirame	Thiocarbamates
<b>INSECTICIDES</b>	
Aldicarbe	Carbamates
Aldrine	Organochlorés
Carbaryl	Carbamates
Carbofuran	Carbamates
Chlordane	Organochlorés

105. ALAVANJA MC, SAMANIC C, DOSEMECI M, LUBIN J, TARONE R, et coll. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003, 157 : 800-814

Substance active	Familles chimiques
Chlorpyrifos	Organophosphorés
Coumaphos	Organophosphorés
DDT	Organochlorés
Diazinon	Organophosphorés
Dichlorvos	Organophosphorés
Dieldrine	Organochlorés
Fonofos	Organophosphorés
Heptachlore	Organochlorés
Lindane	Organochlorés
Malathion	Organophosphorés
Parathion	Organophosphorés
Perméthrine	Pyréthroïdes
Phorate	Organophosphorés
Terbufos	Organophosphorés
Toxaphène	Organochlorés
Trichlorfon	Organophosphorés
<b>HERBICIDES</b>	
2,4-D	Phytohormones
2,4,5-T	Phytohormones
2,4,5-TP	Phytohormones
Alachlore	Chloroacétamides
Atrazine	Triazines
Butylate	Thiocarbamates
Chlorimuron-éthyl	Sulfonylurées
Cyanazine	Triazines
Dicamba	Acides benzoïques
EPTC	Organophosphorés
Glyphosate	Organophosphorés
Imazéthapyr	Imidazolinones
Métolachlore	Chloroacétamides
Métribuzine	Triazinones
Paraquat	Ammoniums quaternaires (bipyridiles)
Pendiméthaline	Toluidines
Pétrole (huile de)	
Trifluraline	Toluidines

Substance active	Familles chimiques
<b>FUMIGANTS</b>	
Phosphure d'aluminium	
Tétrachlorure de carbone/disulfure de carbone	
Dibromure d'éthylène	Hydrocarbures aliphatiques bromés
Bromure de méthyle	Hydrocarbures aliphatiques bromés

## ANNEXE 4

## Pesticides classés par le CIRC

Les molécules cancérigènes chez l'Homme ont été classées par le CIRC en différentes catégories selon les études réglementaires, mécanistiques et épidémiologiques : Groupe 1 : l'agent est cancérigène pour l'homme ; Groupe 2A : l'agent est probablement cancérigène pour l'homme ; Groupe 2B : l'agent est peut-être cancérigène pour l'homme ; Groupe 3 : l'agent est inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme ; Groupe 4 : l'agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme

## Classement des pesticides par le CIRC

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
<b>Groupe 1</b>	Arsenic et dérivés inorganiques	protection du bois, fongicide, insecticide	
	Oxyde d'éthylène (oxacyclopropane, ...)	fumigant	époxyde
<b>Groupe 2A</b>	Captafol	fongicide	sulfanilamide
	Dibromoéthane ou dibromure d'éthylène Insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle)	fumigant	dérivé halogéné
<b>Groupe 2B</b>	1,2-Dibromo-3-chloropropane	fumigant, nématocide	dérivé halogéné
	1,3-Dichloropropène	fumigant, nématocide	dérivé halogéné
	Aramite	acaricide	2-(4-tert-Butylphenoxy) isopropyl-2-chloroethyl sulfite
	Chlordane	insecticide	organochloré
	Chlordecone	insecticide	organochloré
	Chlorothalonil	fongicide	organochloré dérivé du benzène
	DDT	insecticide	organochloré
	Dichlorométhane	insecticide	chlorure de méthylène
	Dichlorvos	insecticide	organophosphoré
	Heptachlore	insecticide	organochloré
	Hexachlorocyclohexanes (mélange technique des isomères $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ )	insecticide	organochlorés
	Mirex	insecticide	organochloré
	Nitrofène	herbicide	Oxyde de 2,4-dichlorophényle et de 4-nitrophényle
	<i>ortho</i> -Phénylphénol et ses sels de sodium	biocide	Phénylphénol
	Pentachlorophénol	biocide préservation du bois	organochloré
	Sulfallate	herbicide	dithiocarbamate
	Toxaphène	insecticide	organochloré
Chlorophénols (19 composés) (exposition professionnelle)	préservation du bois, antifongiques, herbicides, insecticides	organochlorés	
Chlorophénoxy herbicides (exposition professionnelle)	herbicides		

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
<b>Groupe 3</b>	1,2-Dichloropropane	fumigant	hydrocarbure aliphatique chloré
	Aldicarbe	insecticide	carbamate
	Aldrine	insecticide	organochloré
	Amitrole	herbicide	aminotriazole
	Bis(2-chloro-1-methylethyl) ether	fumigant	dérivé chloré
	Captan	fongicide	dicarboximide
	Carbaryl	insecticide	carbamate
	Chlordiméforme	acaricide	formamidine
	Chlorobenzilate	acaricide	organochloré
	Chloroprothame	herbicide	carbamate
	Oxyquinoléate de cuivre	fongicide, biocide	quinoléine
	Deltaméthrine	insecticide	pyréthrinoides
	Diallate	herbicide	thiocarbamate
	Dicofol	acaricide	organochloré
	Dieldrine	insecticide	organochloré
	Diméthoxane	fongicide, microbiocide/ microbiostat	2,4-Dimethyl-6-m-dioxanyl acétate;
	Endrine	insecticide	organochloré
	Ethyl selenac	fongicide	thiocarbamate
	Fenvalérate	insecticide	pyréthrinoides
	Ferbame	fongicide	dithiocarbamate
	Fluometuron	herbicide	-Dimethyl-3-[3-(trifluoromethyl) phenyl]urea
	Malathion	insecticide	organophosphoré
	Manèbe	fongicide	dithiocarbamate
	Méthoxychlore	insecticide	organochloré
	Méthyle (bromure de) (bromométhane)	fumigant, traitement du sol	hydrocarbure aliphatique bromé
	Méthyl carbamate	insecticide	carbamate
	Méthyle (iodure de)	traitement du sol	dérivé iodé
	Monuron	herbicide	diméthylurée
	Parathion	insecticide	organophosphoré
	Pentachloroéthane	traitement du sol	hydrocarbure aliphatique chloré
	Perméthrine	insecticide	pyréthrinoides
	Piclorame	herbicide	dérivé de l'acide chloropicolinique
	Pipéronyl butoxyde	synergiste	benzodioxole
	Prophame	herbicide	carbamate
	Quintozène	fongicide	Pentachloronitrobenzene
	Simazine	herbicide	dérivé chloré de la triazine
	Terpène polychlorinés (Strobane)	insecticide	organochlorés
	Tétrachlorvinphos	insecticide	organophosphoré

Classement	Substance active	Catégorie	Famille
	Thirame	fongicide	dithiocarbamate
	Trichlorfon	insecticide	organophosphoré
	Trifluraline	herbicide	toluidine
	Zectran (Mexacarbate)	insecticide	carbamate
	Zinèbe	fongicide	dithiocarbamate
	Zirame	fongicide	dithiocarbamate



## ANNEXE 5

## Bilan des études analysées sur l'exposition aux pesticides et la survenue d'une pathologie chez l'adulte et l'enfant<sup>106</sup>

### Association positive entre exposition professionnelle aux pesticides et pathologies chez l'adulte (d'après la synthèse des données analysées)

Pathologies	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien <sup>a</sup>
LNH	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Cancer de la prostate	Agriculteur, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs de pesticides	++
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs de pesticides, ouvriers en industrie de production	+
Maladie d'Alzheimer	Agriculteurs	+
Troubles cognitifs <sup>b</sup>	Agriculteurs	+
Impact sur la fertilité, fécondabilité	Populations professionnelles exposées	+
Maladie de Hodgkin	Populations agricoles	±
Cancer du testicule	Populations agricoles	±
Tumeurs cérébrales (gliomes méningiomes)	Populations agricoles	±
Mélanome cutané	Populations agricoles	±
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Agriculteurs	±
Troubles anxio-dépressifs <sup>b</sup>	Agriculteurs, agriculteurs ayant des antécédents d'intoxications aiguës, applicateurs	±

<sup>a</sup> Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

<sup>b</sup> Les pesticides étudiés étaient presque exclusivement des insecticides organophosphorés

106. Seules les pathologies listées dans le tableau ont été analysées, d'autres pathologies (par exemple certains cancers, maladies respiratoires...) n'ont pas pu être intégrées dans le cadre de cette expertise.

### Association positive entre exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et cancers et développement de l'enfant (d'après la synthèse des données analysées)

Effets	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien <sup>a</sup>
Leucémies	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse, populations concernées par une exposition résidentielle en période prénatale	++
Tumeurs cérébrales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++
Malformations congénitales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse Populations exposées au domicile (proximité, usages domestiques)	++ +
Morts fœtales	Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	+
Neurodéveloppement	Populations exposées au domicile (proximité, usage domestique, alimentation) <sup>b</sup> Populations professionnelles exposées pendant la grossesse	++ ±

<sup>a</sup> Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++), présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

<sup>b</sup> Pesticides organophosphorés

### Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives autorisées<sup>107</sup> en France et en Europe

Substances actives	Classification européenne	Présomption d'un lien <sup>a</sup>	Hypothèse mécanistique compatible <sup>b</sup>
<b>Organophosphorés</b>			
<i>Insecticide</i>			
Chlorpyrifos	Tox aiguë cat 3	Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) LNH (±)	Oui (++) Oui (++) Oui (++)
<b>Dithiocarbamates</b>			
<i>Fongicide</i>			
Mancozèbe/Manèbe	Repro cat 2	Leucémie (+) Mélanome (+) Parkinson (avec paraquat) (±)	? ? Oui (+)
<b>Phénoxyherbicides</b>			
<i>Herbicide</i>			
2,4-D	Tox aiguë cat 4	LNH (+)	?
MCPA	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?
Mécoprop	Tox aiguë cat 4	LNH (±)	?

107. Pour l'ensemble des tableaux, les substances actives mentionnées sont celles qui ont fait l'objet d'études mais ne sont peut-être pas les seules impliquées.

**Aminophosphonates****glycine***Herbicide*

Glyphosate	LNH (+)	?
	Morts fœtales (±)	?

<sup>a</sup> Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

<sup>b</sup> Les cotations reprennent les hypothèses mécanistiques d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : (++) hypothèse soutenue par trois mécanismes de toxicité, (+) hypothèse soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.

## Bilan des études analysées sur l'exposition aux substances actives interdites en France

Substances actives	Année d'interdiction en Europe	CIRC	Présomption d'un lien <sup>a</sup>	Hypothèse mécanistique compatible <sup>b</sup>
<b>Organochlorés</b>				
<i>Insecticide</i>				
Diéldrine	1978	3 ou Groupe 2 (US-EPA)	LNH <sup>c</sup> (±) Cancer prostate (±) Parkinson (±)	Oui (+) Oui (+) ?
DDT/DDE	1978	2B	LNH (++) Cancer testicule (+) Croissance pondérale enfant (++) Neurodéveloppement enfant (±) Atteintes spermatiques (+)	Oui (+) ? ? ? ?
Chlordane	1978	2B	LNH (±) Leucémie (+) Cancer prostate (±) Cancer testicule (+)	Oui (+) Oui (+) Oui (+) ?
Lindane (γ HCH)	2002/ 2004/ 2006/2007	2B <sup>d</sup>	LNH (++) Leucémie (+)	Oui (++) Oui (++)
β HCH	2002/ 2004/ 2006/2007	2B <sup>d</sup>	Cancer prostate (±)	?
Toxaphène	2004	2B	LNH <sup>c</sup> (±) Leucémie (+) Mélanome (+)	Oui (++) Oui (++) Oui (+)
Chlordécone	2004	2B	Cancer prostate (++) Atteintes spermatiques (+) Neurodéveloppement enfant (+)	Oui (+) ? ?
Heptachlore	1978	2B	Leucémie (+)	Oui (+)
Endosulfan	2005	Pas classé	?	Oui (+)
<b>Organochlorés</b>				
<i>Fongicide</i>				
Hexachlorobenzène (HCB)	1978	2B	Croissance pondérale enfant (+)	?

## Pesticides – Effets sur la santé

Substances actives	Année d'interdiction en Europe	CIRC	Présomption d'un lien <sup>a</sup>	Hypothèse mécanistique compatible <sup>b</sup>
<b>Organophosphorés</b>				
<i>Insecticide</i>				
Terbufos	2003/ Dérogação 2007		LNH (+) Leucémie (+)	? ?
Diazinon	2008		LNH (+) Leucémie (+)	? ?
Malathion	2008	3	LNH (++) Leucémie (+) Neurodéveloppement enfant (+) Atteintes spermatiques (+)	Oui (+) Oui (+) ? ?
Fonofos	2003		LNH (±) Leucémie (+) Cancer prostate (+)	? ? ?
Parathion	2002	3	Mélanome (+)	?
Coumaphos	Aucune législation en Europe		Cancer prostate (+)	?
<b>Carbamates</b>				
<i>Insecticide</i>				
Carbaryl	2008	3	LNH (±) Mélanome (+) Atteintes spermatiques (+)	? ? ?
Propoxur	2002		Neurodéveloppement enfant (+) Croissance fœtale (+)	? ?
Carbofuran	2008		LNH (±) Cancer prostate (+)	? ?
<b>Thiocarbamates</b>				
<i>Herbicide</i>				
Butylate	2003		LNH (+) Cancer prostate (+)	? ?
EPTC	2003		Leucémie (+)	?
<b>Triazines</b>				
<i>Herbicide</i>				
Atrazine	2005	3	LNH (±) Croissance fœtale (+)	Oui (+) ?
Cyanizine	2002/2007		LNH <sup>c</sup> (±)	?
<b>Pyréthroïdes</b>				
<i>Insecticide</i>				
Perméthrine	2002	3	Cancer prostate (+)	Oui (+)
Fenvalérate	1998	Non classé	Atteintes spermatiques (+)	?

Substances actives	Année d'interdiction en Europe	CIRC	Présomption d'un lien <sup>a</sup>	Hypothèse mécanistique compatible <sup>b</sup>
<b>Hydrocarbures aliphatiques bromés</b>				
Bromure de méthyle <i>Fongicide, herbicide, insecticide</i>	2010	3	Cancer du testicule (+)	?
Dibromure d'éthylène ou Dibromoéthane <i>Fumigant</i>	Interdit	2A	Atteinte spermatique (+)	?
Dibromochloropropane (DBCP) <i>Nématicide</i>	Interdit	2B	Atteinte spermatique/infertilité (+++) (lien de causalité établi)	Oui (+++) (mécanisme connu)
<b>Autres familles</b>				
Paraquat <i>Herbicide</i>	2007		Parkinson (+)	Oui (++)
Roténone <i>Insecticide</i>	2011		Parkinson (+)	Oui (++)
Alachlore <i>Herbicide</i>	2008		Leucémie (+)	Oui (++)

<sup>a</sup> Les cotations reprennent l'appréciation de la présomption du lien d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : présomption forte (++) , présomption moyenne (+) et présomption faible (±)

<sup>b</sup> Les cotations reprennent les hypothèses mécanistiques d'après l'analyse des résultats des études rapportées dans la synthèse : (++) hypothèse soutenue par trois mécanismes de toxicité, (+) hypothèse soutenue par au moins un mécanisme de toxicité.

<sup>c</sup> Résultats issus de données obtenues uniquement sur les populations porteuses d'une translocation t(14,18)

<sup>d</sup> C'est le mélange technique ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  HCH) qui est classé 2B par le Circ

