



anses

Maladies
professionnelles

Cancer de la prostate en lien avec les pesticides incluant le chlordécone

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mars 2021



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 mars 2021

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'expertise sur les pesticides incluant le chlordécone en lien avec le cancer de la prostate en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 26 novembre 2018 par la Direction générale du travail, la Direction de la sécurité sociale et la Direction des affaires financières, sociales et logistiques pour la réalisation de la demande suivante : « conduire une expertise sur les pesticides et notamment le chlordécone en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux CRRMP ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques (PPP) publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales, l'Inspection générale des finances et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la

prise en charge des maladies professionnelles liées à une exposition aux pesticides¹. Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) afin d'actualiser l'expertise collective « Pesticides : effets sur la santé » parue en 2013. Cette expertise synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. Un addendum a été joint à ladite saisine par courrier du 28 septembre 2018 sollicitant une priorisation sur le sujet du chlordécone, pour l'ensemble des expositions et effets possibles.

Par ailleurs, depuis mai 2018, une nouvelle mission « Expertise des Maladies Professionnelles », préalable à l'élaboration ou à l'évolution de tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) a été confiée à l'Anses. Cette phase d'expertise collective, indépendante et pluridisciplinaire a pour objet de caractériser le lien de causalité entre l'exposition professionnelle à une nuisance et une maladie, d'identifier les travaux et professions exposant à cette nuisance, de caractériser cette maladie et dresser un état des lieux de la reconnaissance de cette maladie en lien avec cette nuisance au titre du système complémentaire. Le transfert de cette mission à l'Agence fait partie des mesures identifiées pour restaurer la capacité des pouvoirs publics à actualiser la liste des tableaux de maladies professionnelles en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des pratiques professionnelles. Un groupe de travail « Maladies Professionnelles » (GT MP), constitué suite à un appel à candidatures public, a été créé à cet effet.

Le résultat de cette demande d'expertise, complémentaire à celle de l'INSERM, permettra aux commissions de maladies professionnelles de débattre, sur la base des éléments scientifiques produits et d'autres considérations notamment socio-économiques, puis à l'État de définir, le cas échéant, les modalités de la reconnaissance en maladies professionnelles liées aux pesticides, tant pour le régime agricole que pour le régime général, ou de formuler des recommandations aux CRRMP.

Afin de pouvoir répondre aux saisines qui lui sont adressées, l'Anses a élaboré dans un premier temps une méthodologie de travail, avec l'appui du GT MP. En octobre 2020, elle a publié, dans un guide méthodologique, la démarche scientifique à mettre en œuvre en vue de caractériser les liens entre des expositions professionnelles ou des conditions de travail et des problèmes de santé (Anses, 2020) afin de documenter les éléments scientifiques utiles pour les consultations et la prise de décision.

Cet avis et le rapport qui l'accompagne constituent les premiers travaux de l'Agence mettant en œuvre cette méthodologie.

1.2. Objet

La saisine en date du 26 novembre 2018 fait mention de plusieurs maladies en lien avec l'exposition aux pesticides dont le cancer de la prostate, la maladie de Parkinson et les hémopathies malignes. Le périmètre de cet avis et du rapport d'expertise qui l'accompagne

¹ Les pesticides au sens large regroupent les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

concerne uniquement le cancer de la prostate en lien avec les pesticides en général, avec une attention particulière pour le² chlordécone.

La dénomination « pesticides » utilisée pour la réalisation de ces travaux d'expertise comprend les catégories de produits suivants : les PPP, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

Sur la base de la démarche scientifique établie dans le guide méthodologique précédemment cité, les objectifs de cette expertise scientifique sont :

- d'élaborer, lorsque c'est nécessaire et en relation avec les organismes concernés, un état des lieux et une analyse des cas de cancer de la prostate en lien avec les pesticides reconnus au titre du système complémentaire (art. L. 461-1 alinéa 7³ et R. 461-8 du CSS) ;
- de dresser un état des lieux des expositions professionnelles (secteurs d'activités, professions et/ou travaux voire niveaux d'exposition) présentes et passées aux pesticides et au chlordécone ;
- de caractériser le cancer de la prostate aussi précisément que possible et d'indiquer si les données scientifiques et médicales recueillies permettent de distinguer, le cas échéant, par des examens médicaux pertinents, une étiologie professionnelle d'autres étiologies possibles. D'identifier et analyser les données de mortalité, d'incidence, de prévalence de cancer de la prostate et d'analyser les différents facteurs étiologiques ;
- d'évaluer et caractériser le lien de causalité entre l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, et la survenue du cancer de la prostate.

Ces travaux, à destination des commissions de maladies professionnelles et des pouvoirs publics, contribueront plus largement à l'information publique en faisant l'effort d'explicitier les raisonnements sous-jacents.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Le GT MP est constitué de 22 experts⁴ issus de différentes disciplines : épidémiologie, médecine, expologie, ergonomie, droit et sociologie. Il s'est réuni 17 fois depuis le 11 mars 2019, date de la première réunion du GT afin de produire le guide méthodologique ainsi que ce premier travail d'expertise relatif aux pesticides et au cancer de la prostate.

Ce GT est rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en charge de l'évaluation des risques liés aux milieux aériens de l'Anses.

L'instruction de cette saisine est réalisée selon la méthodologie décrite dans le guide méthodologique publié en octobre 2020 et suit quatre axes de travail complémentaires :

- un axe de travail « Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte historique et institutionnelle » proposant de retracer les discussions autour des enjeux de la reconnaissance médico-administrative des maladies liées aux pesticides, un état

² Le terme est utilisé au masculin (le pesticide) par les auteurs. Le féminin sera conservé quand c'est le choix des auditionné(e)s.

³ Cet alinéa est numéroté 4 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans ce qui suit.

⁴ Un expert a démissionné en date du 24 septembre 2020, faute de disponibilité.

des lieux de la reconnaissance du cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides et enfin, en dernière partie du rapport, une exploration de la dynamique générale de (sous-)déclaration, voire de (sous-)reconnaissance associée à cette maladie et cette exposition.

- un axe de travail « Expositions » dont l'objectif est de faire un état des lieux des données d'expositions professionnelles en vue d'identifier les secteurs, professions et/ou travaux exposant aux pesticides et de caractériser l'exposition professionnelle associée ;
- un axe de travail « Désignation de la maladie » permettant de proposer des recommandations en vue de désigner la maladie dans le cadre de l'éventuelle création d'un tableau de maladie professionnelle ainsi que d'apporter des éléments descriptifs complémentaires ;
- un axe de travail « Poids des preuves » dont l'objectif est d'évaluer les preuves scientifiques en faveur de l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides en général et au chlordécone en particulier et la survenue du cancer de la prostate.

Ces travaux d'expertise du GT MP ont été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en 2020 (8 octobre, 24 novembre, 7 décembre, 17 décembre) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le GT MP tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le CES a adopté les différents volets de l'expertise lors de sa séance du 17 décembre 2020.

Outre les nombreux éléments scientifiques issus de la littérature académique et grise, identifiés, collectés et analysés par le GT MP et recensés dans la bibliographie du rapport d'expertise, plusieurs auditions et consultations d'organismes et/ou de personnalités extérieures au GT MP ont été conduites. Ainsi, pour la conduite de ses travaux, le GT MP et l'Anses ont :

- auditionné deux professeurs des universités et praticiens hospitaliers spécialisés en urologie, un professeur des universités et praticien hospitalier spécialisé en radiologie et président de la Société d'Imagerie Génito-Urinaire, trois représentants de l'INSERM et cinq collectifs d'accompagnement de malades ;
- bénéficié de la collaboration :
 - de Santé Publique France (SPF) : extraction de données issues de la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides, extraction de données issues de la matrice cultures-expositions Matphyto Dom, et consultation de la base de données des « Maladies à caractère professionnel » (MCP) ;
 - du centre François Baclesse / INSERM : extraction et compilation des données de la cohorte AGRICAN ;
 - de l'INSERM : extraction de données issues de la matrice cultures-expositions Pestimat ;
 - de l'INRS : extraction de données de la base COLCHIC.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE, CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'EXPERTISE

3.1. Reconnaissance en maladie professionnelle : contexte institutionnel et médico-administratif et état des lieux

Dans la perspective de fournir une expertise ancrée dans son terrain d'application, la contextualisation de la saisine est nécessaire. Cette contextualisation, d'ordres institutionnel comme sociopolitique, renvoie notamment à l'état de la (sous-) reconnaissance en maladie professionnelle (MP) du cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone.

Pour ce faire, des données issues d'institutions publiques et d'organismes privés⁵ ont été mobilisées. Plus spécifiquement, des auditions menées avec des organismes de repérage et d'accompagnement de personnes malades concernées par l'objet de la saisine ont éclairé les dynamiques de (sous-)déclaration et (sous-)reconnaissance.

En France, le cancer de la prostate, associé ou non à une exposition professionnelle aux pesticides, ne figure actuellement dans aucun tableau de maladie professionnelle. En ce qui concerne les pesticides ou des substances pouvant entrer dans leur composition, des tableaux de maladie professionnelle des régimes agricole et général concernent d'autres maladies que le cancer de la prostate. La création des tableaux de maladie professionnelle 58 (maladie de Parkinson) et 59 (hémopathies malignes) du régime agricole - seuls tableaux de maladies professionnelles se référant explicitement à une exposition professionnelle aux pesticides - s'est appuyée sur la disponibilité croissante de connaissances épidémiologiques accompagnées par des mobilisations sociales et institutionnelles. L'inscription dans le débat public et l'agenda politique des impacts sanitaires des pesticides sur les professionnels se prolonge aujourd'hui *via* l'instauration récente d'un fonds d'indemnisation des victimes des pesticides. En parallèle, divers rapports publics ont pointé la nécessité d'explorer la question de reconnaissance en MP du cancer de la prostate. Abondant en ce sens, l'évaluation du troisième Plan Chlordécone appelle à la finalisation des procédures soutenant cette reconnaissance.

Qualifiée par de nombreux acteurs de « scandale », la question de l'usage du chlordécone et ses effets sanitaires et environnementaux fait l'objet d'une attention publique croissante ces vingt dernières années. Le chlordécone est une substance utilisée dans les Antilles françaises comme insecticide dans les bananeraies jusqu'à son interdiction en 1993, après évaluation de son caractère persistant dans l'environnement et « relativement toxique » par la Commission

⁵ Des fiches décrivant les données de ces organismes, leurs applications à la présente saisine et les questions qu'elles soulèvent ont été annexées au rapport.

d'étude de la toxicité (Joly et al. 2010). Cette interdiction a été formalisée en France quinze ans après celle établie aux États-Unis et après différentes études scientifiques relatives au caractère polluant et rémanent du chlordécone. Par ailleurs, les années 2000 ont été marquées par des mobilisations sociales médiatisées, locales comme nationales, des initiatives et planifications publiques *ad hoc*, ainsi qu'une nouvelle publication scientifique sur le lien entre chlordécone et cancer de la prostate – autant de facteurs ayant accéléré la visibilité du chlordécone et son statut de problème multidimensionnel, environnemental, sanitaire et politique.

En ce qui concerne la reconnaissance en maladie professionnelle de manière générale, il n'est pas toujours aisé d'avoir des chiffres précis et complets pour l'objectiver. Cette difficulté s'accroît dans le cas des travailleurs exposés aux pesticides. Parmi ceux-ci on retrouve des travailleurs agricoles pouvant relever d'une diversité d'emplois comme de régimes de protection sociale, diversité nécessitant de rassembler des données disparates et éclatées (Anses, 2016). Des travailleurs non agricoles peuvent également être exposés aux pesticides. Dans tous les cas, les données médico-administratives sont fournies par des organismes de sécurité sociale, disposant de règles, hétérogènes et pas toujours explicites, de traitement de données. Ces mêmes données s'avèrent lacunaires et limitées pour une analyse approfondie et longitudinale.

Sur la base des éléments fournis par les caisses d'assurance maladie des régimes général et agricole, le nombre de demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de cancers de la prostate associés à une exposition professionnelle aux pesticides, *a fortiori* de reconnaissances validées en CRRMP, est peu élevé.

En termes quantitatifs, les phénomènes de sous-déclaration et de sous-reconnaissance ne peuvent être facilement appréhendés. Si les données du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) et du réseau de surveillance des maladies à caractère professionnel (MCP), peuvent renseigner des maladies en lien avec une activité professionnelle et, en creux, éclairer des phénomènes de sous-déclaration en maladie professionnelle, elles s'avèrent très limitées dans le cas du couple cancer de la prostate/pesticides. Il en est de même des données issues de la littérature académique en sciences sociales.

Néanmoins, des éléments d'ordre qualitatif permettent une mise en perspective de ce petit nombre de reconnaissances (3 cas reconnus entre 2011 et 2018 - données CNAM) en maladie professionnelle de cancers de la prostate associés à une exposition professionnelle aux pesticides. Également relayé par un récent rapport d'un GT de la COSMAP (COSMAP, 2020), ce petit nombre peut effectivement se comprendre à l'aune de différents facteurs.

Ils peuvent être d'ordre structurel, relatif au système de reconnaissance en maladie professionnelle en général, à l'instar de la forte complexité des démarches administratives et médicales pour les demandeurs alors peu incités à s'y engager, ou encore à la méconnaissance des expositions professionnelles et de leurs impacts. Les propos rapportés en auditions ont également permis de d'identifier certains facteurs spécifiques aux maladies associées à une exposition professionnelle aux pesticides, renvoyant ainsi :

- aux soutiens limités des institutions agricoles ;
- à l'association de la maladie, notamment du cancer de la prostate, à un tabou par les professionnels agricoles ;

- au suivi médical professionnel des travailleurs agricoles exposés aux pesticides plus tardif et moins important que pour les affiliés au régime général ;
- à la difficulté à retracer les expositions, notamment pour les travailleurs intermittents ;
- à la précarité sociale et économique connue des ouvriers, agricoles et non agricoles, métropolitains comme antillais ;
- une focalisation des mesures d'information et des dispositifs d'action publique visant à réduire l'exposition professionnelle aux pesticides au seul milieu agricole tendant à exclure des professionnels non agricoles pourtant exposés.

3.2. Expositions professionnelles aux pesticides

Un état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides incluant de façon indifférenciée les PPP, les biocides et les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain, qu'ils soient actuellement autorisés ou non, a été réalisé.

Bien que quelques secteurs d'activité et/ou travaux exposant aux pesticides aient pu faire l'objet d'une caractérisation qualitative des expositions professionnelles, il ressort globalement de cet état des lieux un manque d'informations et une hétérogénéité des données disponibles, ne permettant de mener ni une évaluation précise du nombre de salariés exposés, ni une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides. En conséquence, cet état des lieux se limite essentiellement à l'identification de secteurs d'activité et/ou travaux exposant aux pesticides.

3.2.1. État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole

En 2011, l'Anses s'était autosaisie afin de mener une expertise visant à identifier, évaluer et caractériser les expositions à risque aux pesticides des personnes travaillant dans le secteur agricole. Ce travail a donné lieu à la publication d'un avis et d'un rapport d'expertise publiés en 2016 (Anses, 2016).

Les conclusions suivantes avaient été émises au regard des données d'expositions aux pesticides des travailleurs du secteur agricole :

- les données relatives aux expositions aux pesticides des personnes travaillant dans le secteur agricole sont lacunaires (informations limitées notamment lors d'activités de réentrée ou de nettoyage et inexistantes pour l'exposition aux biocides et aux antiparasitaires externes à usage vétérinaire) ;
- les expositions associées aux caractéristiques individuelles sont très diverses en âge, sexe et statut (chefs d'exploitation, main d'œuvre familiale, salariés permanents et non permanents - contrats saisonniers, vendanges...-, salariés de prestataires de service, stagiaires, techniciens intervenant sur l'exploitation des personnes) ;
- les tâches réalisées sur les exploitations agricoles sont multiples, inégalement exposantes et inégalement distribuées selon les caractéristiques individuelles des travailleurs ; certaines étant peu documentées et/ou peu considérées dans l'évaluation des risques, en particulier celles résultant de contact avec des végétaux, animaux ou surfaces traités. Aucun recensement systématique des situations exposantes n'est

disponible dans certains domaines d'activité (notamment élevage et utilisation de biocides) ;

- les types de pesticides utilisés sur une même exploitation sont multiples pour les différentes activités mises en œuvre (traitement des cultures, des animaux, des bâtiments, du matériel), ceci sur une même période de temps et plus encore tout au long d'une carrière professionnelle. Les connaissances sont limitées sur les caractéristiques et les effets potentiels de ces combinaisons.

Une actualisation de ces travaux de 2016 a été menée *via* une revue de la littérature scientifique sur la période [janvier 2015 - juillet 2020], une exploitation des données de la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides (en cours de finalisation au sein de Santé publique France), une exploitation des données de la cohorte AGRICAN et une exploitation des données des enquêtes SUMER 2010 et 2017.

Ainsi, les données nouvellement identifiées et portant sur les expositions professionnelles aux pesticides en agriculture, conduisent à formuler les constats suivants :

- le nombre de substances pesticides a diminué depuis les années 2000 (Baldi, 2017) ; par contre l'usage des pesticides en France en agriculture semble avoir augmenté lors de la dernière décennie (augmentation significative du NODU⁶ tel que renseigné par Hossart (2017) ;
- des expositions professionnelles à des substances interdites peuvent être encore possibles après les dates de retrait d'homologation et/ou d'interdictions d'usage, par écoulement des stocks existants ou importation en provenance d'autres pays (Boucaud-Maître, 2019) ;
- l'importance de la poly-exposition est confirmée par plusieurs études (Achard, 2020 ; Paumier, 2020 ; Piel, 2019 et Pouchieu, 2018). Ainsi, les travailleurs agricoles sont exposés à de nombreuses substances pesticides de façon concomitante mais également tout au long de leur vie professionnelle. Par ailleurs, l'impact résultant de cette poly-exposition tant sur le plan de la majoration de l'exposition (par exemple, effet potentialisateur possible sur le taux de pénétration cutanée d'une exposition à un mélange de substances par comparaison à celui résultant d'une exposition à une seule substance) que sur le plan de la survenue d'effets sanitaires (possibilité d'action de plusieurs substances sur un même organe cible et/ou type d'interaction (synergique ou antagoniste)) reste largement méconnu ;
- l'importance de la prise en compte des conditions d'exposition indirecte aux pesticides est soulignée par l'étude de Paumier (Paumier, 2020) qui indique que des travailleurs ne manipulant pas des pesticides sont vraisemblablement autant, voire davantage exposés que les travailleurs manipulant ces produits ; elle est aussi illustrée par les estimations de la cohorte d'AGRICAN qui indiquent que, pour certaines cultures investiguées, environ 20% des travailleurs exposés aux pesticides ne le sont que par des travaux ou des modalités de travail générant une exposition indirecte.

⁶ NODU : Nombre de doses unités

Cet état des lieux permet ainsi d'identifier, de façon non exhaustive, les activités agricoles exposant aux pesticides suivantes :

- les grandes cultures (céréales, oléagineux, protéagineux) ;
- la viticulture ;
- l'arboriculture (y compris culture de la banane) ;
- l'horticulture ;
- le maraîchage ;
- la prairie ;
- l'élevage (bovin, ovin, caprin, porc, équin, avicole, lapins...).

De même, la liste suivante de travaux exposant aux pesticides, non exhaustive, peut être dressée :

- manipulation et emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles ayant été en contact avec des pesticides ;
- travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

3.2.2. État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activité non agricoles

A partir de différentes sources d'informations (littérature scientifique quasi exclusivement circonscrite à la France, auditions de parties prenantes, extraction de données de la base COLCHIC de l'INRS, matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides de SPF et enquêtes SUMER), un état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans des secteurs d'activité non agricoles a été réalisé.

Tout comme pour le secteur agricole, l'état des lieux réalisé conduit à formuler le constat que des expositions professionnelles à des substances interdites peuvent encore être possibles après les dates de retrait d'homologation et/ou d'interdictions d'usage, que les professionnels sont exposés à de nombreuses substances pesticides de façon concomitante mais également tout au long de leur vie professionnelle et qu'il est important de prendre en compte les conditions d'exposition indirecte aux pesticides.

Cet état des lieux permet ainsi d'identifier, de façon non exhaustive, les secteurs d'activité et/ou professions non agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la lutte antiparasitaire que ce soit dans des locaux, dans le transport maritime de marchandises (dockers, techniciens, agents des douanes ou des autorités portuaires, travailleurs des plateformes logistiques et des entrepôts, conducteurs de camions...) ou le transport aérien (personnel navigant) ;

- la préservation du bois : secteurs du traitement du bois, de la construction (plâtrier, manutentionnaire, maçon, charpentier, menuisier, ébéniste), du bâtiment, de la fabrication de meubles, agents des réseaux ferroviaires et téléphoniques (travaux sur bois traités des traverses de chemin de fer et poteaux téléphoniques et électriques) ;
- le secteur du jardinage et du paysagisme : jardiniers, pépiniéristes, horticulteurs, fleuristes, ouvriers des espaces verts, agents d'entretien des stades, terrains de golf et hippodromes, agents d'entretien de la voirie et des routes... ;
- les professions liées aux soins des animaux : vétérinaires et professions associées, personnel de parc zoologique, de refuges... ;
- le secteur du stockage, du conditionnement, de la distribution et du négoce de produits agricoles traités ;
- les professions liées à l'entretien : entretien de matériels, nettoyage, entretien des circuits de refroidissement... ;
- la fabrication de produits agrochimiques (pesticides, biocides...), détergents, pharmaceutiques, alimentaires, d'huiles essentielles... ;
- le secteur du textile (fabrication à partir de textiles traités) ;
- la fabrication de papier imprégné pour la préservation d'agrumes ;
- la filière des déchets (collecte, transport, stockage et gestion) ;
- le secteur de la santé humaine (activités hospitalières de désinfection/stérilisation...) ;
- le secteur du traitement des eaux (production, distribution et assainissement) ;
- le secteur de l'administration publique, des services administratifs et de soutien (nettoyage, désinfection...) ;
- le secteur de la recherche (synthèse chimique et analyses en laboratoire, études de toxicité, stérilisation de matériel...).

De même, la liste non exhaustive suivante de travaux non agricoles exposant aux pesticides peut être dressée :

- la fabrication, formulation, manipulation ou emploi de pesticides (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretiens des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...) ;
- l'exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papiers d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

3.2.3. État des lieux des expositions professionnelles aux substances actives ayant une présomption de lien avec le cancer de la prostate

Une attention particulière a été portée au renseignement des usages et périodes d'autorisation/d'utilisation des substances actives pesticides ayant une présomption de lien avec la survenue du cancer de la prostate selon l'expertise collective de l'Inserm (2013 et 2019), à savoir : chlordécone, dieldrine, β -HCH (β -hexachlorocyclohexane), chlordane, DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)/DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène), coumaphos, fonofos, malathion, terbufos, diazinon, butylate, carbofuran et perméthrine.

Les circonstances de l'exposition professionnelle au chlordécone ont été particulièrement explorées. Si des informations permettent de caractériser partiellement les expositions professionnelles historiques en cultures bananières aux Antilles françaises, un manque d'information ne permet pas de procéder à la caractérisation des expositions ayant vraisemblablement eu lieu lors d'activités de formulation de Curlone® (l'une des spécialités commerciales à base de chlordécone ayant été autorisée en France), d'activités de transport et de commercialisation du chlordécone de grade technique ou des spécialités Kepone® ou Curlone®, ainsi que des potentielles actuelles expositions professionnelles à cette substance active notamment *via* la contamination des milieux (air, sols).

3.3. Désignation de la maladie

3.3.1. Physiopathologie et profil d'agressivité du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est une transformation maligne de cellules prostatiques qui acquièrent progressivement la capacité de se multiplier. L'adénocarcinome de la prostate, qui correspond à la transformation maligne progressive des cellules acineuses⁷ de la prostate (Inserm 2019), est le type histologique majoritaire (environ 95 % des tumeurs malignes de la prostate). La présence de foyers tumoraux microscopiques au sein de la prostate adulte est extrêmement fréquente, particulièrement à un âge avancé. Cependant, la progression intra- ou extra-capsulaire de ces lésions ne se produit que chez un nombre plus limité d'individus (Inserm, 2019).

Le cancer de la prostate est un cancer qui a deux modes d'évolution possibles : il peut se développer soit de façon silencieuse et lente sur plusieurs années (forme la plus fréquente, dite « indolente », n'entraînant pas ou peu de signes cliniques ou de symptômes) ou alors progresser et métastaser rapidement (forme dite agressive). Les facteurs jouant un rôle dans le caractère indolent ou actif (forme évolutive ou agressive) sont méconnus.

Le degré d'agressivité d'un cancer de la prostate est reflété par l'attribution d'un score établi à partir de l'analyse anatomopathologique de biopsies prostatiques (score de Gleason) ou encore du grade ISUP⁸ qui en découle.

⁷ Acinus : cavité épithéliale glandulaire de forme arrondie bordée par des cellules sécrétrices qui débouche dans le canal excréteur d'une glande.

⁸ ISUP : International Society of Urological Pathology.

3.3.2. Épidémiologie descriptive du cancer de la prostate en France

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France, avec 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers diagnostiqués tous sexes confondus et 28 % des cas de cancer masculin.

En 2015, les cas incidents estimés en France seraient au nombre de 50 430 (pour 8 512 décès), d'après les données des registres de cancers du réseau Francim. Les taux d'incidence standardisés sont plus élevés en Guadeloupe et en Martinique qu'en Guyane ou que dans 13 départements de France métropolitaine d'après les données de l'Institut national du cancer (INCa).

Ce cancer est extrêmement rare chez les moins de 50 ans et touche principalement les hommes entre 70 et 74 ans actuellement (l'âge moyen au diagnostic était de 70 ans en 2018). Le taux de mortalité spécifique à ce cancer est faible avant 60 ans mais augmente progressivement au-delà.

La prévalence totale de cancer de la prostate en France pour les hommes à partir de 15 ans, était de 508 700 cas en 2008. Toujours en 2008, la prévalence partielle à 1 an (indicateur permettant de quantifier les personnes atteintes de cancer en traitement initial) et à 3 ans (indicateur qui permet de quantifier les personnes atteintes de cancers en surveillance clinique, ou éventuellement en cours de traitement) était respectivement de 56 000 et 168 000 cas.

3.3.3. Facteurs de risque du cancer de la prostate

L'âge, l'origine ethnique et la prédisposition génétique sont trois facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude. L'exposition aux pesticides en général ou à certains pesticides spécifiques fait l'objet d'un examen détaillé dans le cadre de la présente expertise. De nombreux autres facteurs de risque sont discutés tels que des facteurs anthropométriques (taille, rapport taille/poids...), hormonaux (concentration d'androgènes/de testostérone...), médicaux, médicamenteux (les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase...), nutritionnels (alimentation riche en calcium, en produits laitiers, en graisse...), environnementaux ou professionnels (cadmium, arsenic, travail de nuit...).

Concernant l'âge : le risque de cancer de la prostate augmente à partir de 40 ans chez les hommes d'origine africaine et les patients ayant des antécédents familiaux, et après 50 ans chez les hommes d'origine caucasienne sans antécédents familiaux de cancer de la prostate.

Concernant la prédisposition génétique : environ 20 % des cancers de la prostate sont des formes familiales (existence d'au moins deux cas chez des apparentés du premier degré (père, frère et fils) ou du second degré (grand-père, oncle)) tandis qu'environ 5 % des cancers de la prostate sont des formes dites héréditaires (existence d'au moins trois cas chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré (grand père, oncle), ou de deux membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans). Le risque relatif (RR) de développer un cancer de la prostate pour un patient ayant un apparenté du premier degré atteint est compris entre 2 et 3,5 (par rapport à un patient n'ayant pas d'apparenté du premier degré atteint), celui-ci augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille et est multiplié par un facteur de l'ordre de 10 en cas de forme héréditaire. Hormis un âge plus

précoce de survenue de la maladie (d'environ 6 à 7 ans en moyenne), aucun signe clinique ou anatomique ne différencie les formes familiales des formes sporadiques (non héréditaires). Pour les cancers héréditaires par contre, un âge de survenue précoce et une forte agressivité lors de mutations des gènes BRCA2 et de HOXB13 ont été constatés.

Concernant l'origine ethnique ou l'ascendance : les hommes d'ascendance africaine subsaharienne sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que les hommes caucasiens ou asiatiques (RR de survenue de l'ordre de 2 à 3 pour les hommes d'ascendance africaine par rapport aux hommes d'origine caucasienne).

3.3.4. Démarche diagnostique du cancer de la prostate

Les examens cliniques et complémentaires s'inscrivant dans une démarche diagnostique du cancer de la prostate, telle que notamment recommandée actuellement par l'association française d'urologie (AFU) et l'association européenne d'urologie (AEU), ont été évalués au regard de leurs caractères nécessaires et suffisants au diagnostic ainsi qu'en fonction de leur faisabilité⁹, l'objectif principal étant de diminuer le risque de non-reconnaissance en maladie professionnelle du fait de contre-indication à l'un ou l'autre des examens.

Cette analyse a permis de mettre en évidence que le seul examen permettant d'affirmer actuellement un cancer de la prostate est l'examen anatomopathologique des prélèvements de biopsies prostatiques, celui-ci étant réalisé après évaluation des résultats du toucher rectal et/ou de dosage(s) d'antigène spécifique de la prostate (PSA : Prostate Specific Antigen) sérique total. L'imagerie par résonance magnétique multi-paramétrique (IRM-mp) est un examen optionnel complémentaire aux biopsies, qui permet d'augmenter la sensibilité de détection du cancer de la prostate et notamment de ses formes agressives.

La figure 1 résume la démarche médicale permettant de diagnostiquer un cancer de la prostate et l'analyse de cette démarche selon la méthode proposée par l'Anses (Anses, 2020).

⁹ Conformément au guide méthodologique du GT MP (Anses, 2020), les examens sont évalués au regard de leur caractère faisable dans un cadre de reconnaissance de maladies professionnelles, c'est-à-dire qu'ils doivent être accessibles au niveau du territoire français, éthiquement acceptables et pour lesquels les effets secondaires éventuels, clairement expliqués au patient, sont inférieurs au bénéfice attendu.

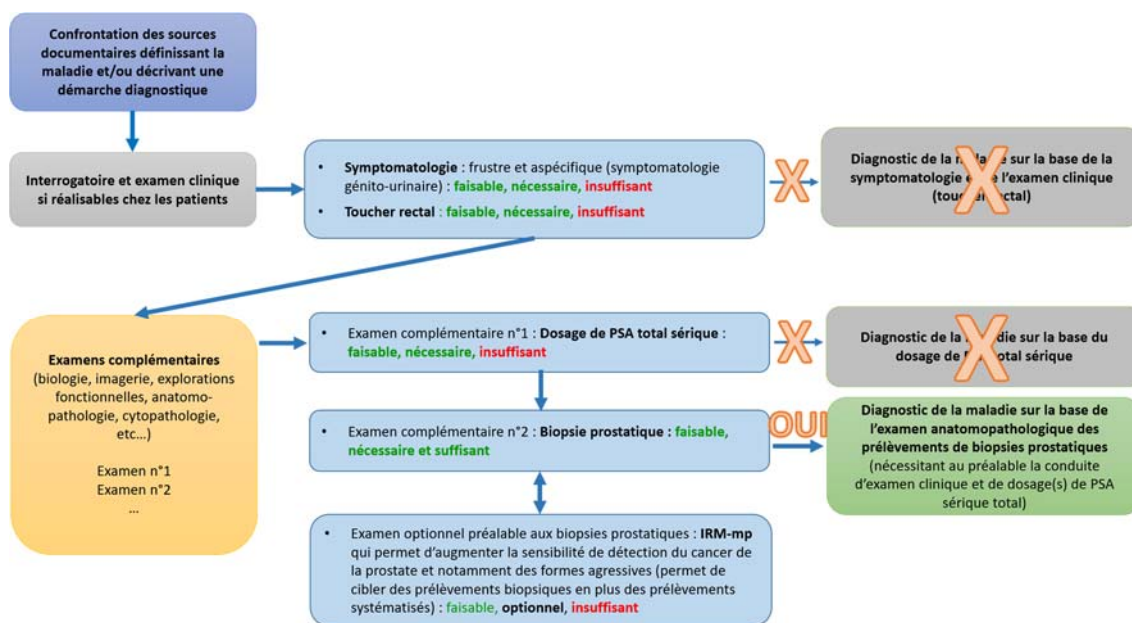


Figure 1 : Démarche diagnostique du cancer de la prostate et analyse de cette démarche selon la méthode du guide méthodologique Anses, 2020.

3.4. Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides incluant le chlordécone et le cancer de la prostate

La démarche proposée dans le guide méthodologique pour évaluer l'existence d'une relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie est structurée en cinq étapes. La première étape « Formulation de la question sur la relation causale étudiée » permet de définir aussi précisément que possible le périmètre considéré, et en particulier la définition de la maladie et de la nuisance étudiée. Les trois étapes suivantes (étapes II, IIIa et IIIb) concernent l'évaluation du poids des preuves à partir des revues institutionnelles, des revues systématiques et des publications scientifiques originales couvrant l'ensemble des disciplines épidémiologique, toxicologique et mécanistique. L'ensemble des preuves collectées à partir de ces trois étapes doit permettre de conclure sur l'existence d'une relation causale avérée, probable, possible ou non classable entre l'exposition à la nuisance et la maladie d'intérêt. La quatrième étape a pour objectif de regrouper les informations complémentaires d'intérêt (relations dose-réponse, secteurs d'activité et tâches à risque, marqueurs d'effet, etc.) retrouvées dans la littérature. Une dernière étape synthétise les résultats des étapes précédentes afin d'établir une conclusion générale. La figure 2 schématise cette démarche.

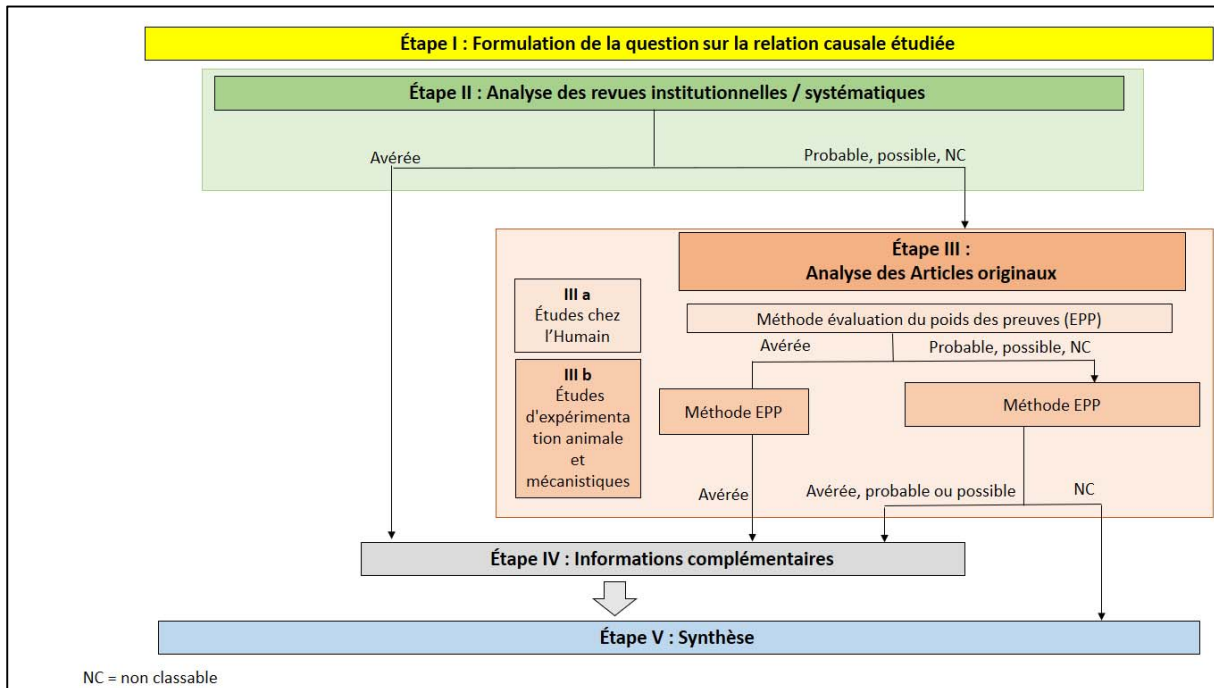


Figure 2 : Démarche en cinq étapes d'évaluation du poids des preuves (Anses, 2020)

Pour mémoire, la terminologie qui sera utilisée pour qualifier les conclusions relatives à la relation causale est la suivante (Anses, 2020) :

- relation causale avérée ;
- relation causale probable ;
- relation causale possible ;
- non classable.

3.4.1. Étape I : Formulation de la question en lien avec la relation causale étudiée

Une revue préliminaire de la littérature portant sur les revues institutionnelles et les revues systématiques complétée des publications originales en épidémiologie depuis la date de la revue institutionnelle la plus récente a été menée. L'objectif est d'évaluer l'étendue du corpus de données épidémiologiques disponibles, de définir les critères pertinents à rechercher dans une revue de la littérature plus approfondie et de définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s)¹⁰, Timing/durée/période d'exposition, Settings/contexte/lieu(x)/secteur(s)) à utiliser pour décrire la formulation de la question causale.

Les PECOTS retenus étaient les suivants : Population générale ou travailleurs ; Exposition aux pesticides dont le chlordécone ; le comparateur était l'absence d'exposition ou exposition faible ; l'Outcome était le cancer de la prostate tout phénotype confondu ; la durée de l'exposition était une exposition chronique ; la localisation n'avait pas de restriction géographique. Ces PECOTS ont permis de formuler deux questions sur la relation causale étudiée :

Question 1 : Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux pesticides, en général, et le risque de survenue du cancer de la prostate ?

¹⁰ Dans ce contexte, le terme « Outcome » désigne la maladie d'intérêt.

Question 2 : Existe-t-il une relation causale entre l'exposition au chlordécone, en particulier, et le risque de survenue du cancer de la prostate ?

Dans les prochaines étapes, les résultats de l'analyse de la relation causale et les conclusions seront présentés séparément pour les pesticides en général et le chlordécone en particulier.

3.4.2. Étape II : Analyse des revues institutionnelles et systématiques

L'analyse des revues institutionnelles et/ou systématiques consiste à réaliser un inventaire des ressources documentaires de référence au niveau international concluant sur un niveau de preuves d'une relation causale entre l'exposition à un agent (pesticides ou chlordécone) et une maladie d'intérêt (le cancer de la prostate). La qualité des revues institutionnelles et systématiques est analysée grâce à différents outils d'analyse :

1. AMSTAR 2 pour les revues institutionnelles et les revues systématiques ;
2. MOOSE pour les méta-analyses.

A travers ces outils, l'évaluation se base sur des critères tels que la stratégie de recherche bibliographique, la description des études incluses, le financement des études, l'analyse des risques de biais et d'une éventuelle hétérogénéité entre les résultats.

Tableau 1 : Synthèse et conclusions des revues institutionnelles, revues systématiques et méta-analyses complémentaires (étape II)

Pesticides	Chlordécone
Revue institutionnelle	
<p>Une seule revue institutionnelle a été identifiée sur les effets sur la santé de l'exposition aux pesticides en général. Il s'agit de l'expertise collective Inserm, publiée en 2013, avec une mise à jour datant de mars 2019 portant spécifiquement sur le risque de survenue de cancer de la prostate. Cette revue remplit les critères de validité selon AMSTAR2¹¹ et a été retenue pour évaluer la relation causale entre les pesticides et le cancer de la prostate. L'expertise Inserm 2013 avait conclu à une « <i>présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides, sans distinction de familles chimiques ou de substances actives, chez les agriculteurs, chez les applicateurs de pesticides et chez les ouvriers de l'industrie de production de pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate</i> ». La mise à jour publiée en 2019 confirme, en prenant en compte les résultats de nouvelles études épidémiologiques, « <i>que les populations résidentes en milieu rural ou exerçant une activité professionnelle dans le secteur agricole sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que la population générale</i> ».</p>	<p>Plusieurs revues institutionnelles ont été identifiées et les plus récentes (à partir de 2013) ont été retenues pour l'analyse. L'analyse de la validité a été réalisée pour les revues suivantes : expertises collectives Inserm 2013 et 2019, ATSDR 2019, NTP 2016 et NIOSH 2016. La validité de ces quatre revues a été analysée selon la méthode AMSTAR 2. A l'issue de l'analyse, seules l'expertise Inserm 2013 et sa mise à jour de 2019 ont été jugées valides pour analyser la relation causale entre le chlordécone et le cancer de la prostate. L'expertise collective Inserm 2013 a conclu qu'« <i>il existait une présomption forte d'un lien entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate</i> ». Cette évaluation est fondée sur les résultats de l'étude cas-témoins en population générale Karuprostate (Multigner <i>et al.</i> (2010) et Emeville <i>et al.</i> (2015)) réalisée en Guadeloupe au cours de la période 2004 à 2007. « <i>En accord avec les conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013 et à la lumière des données scientifiques existantes à ce jour, son actualisation en 2019 conclut que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate est vraisemblable</i> ».</p>

¹¹ AMSTAR 2 (Assessment Of Multiple Systematic Reviews) (Beverley J Shea 2017).

Revue systématique ou méta-analyse	
<i>Les revues systématiques et méta-analyses chez l'humain publiées à partir de décembre 2018 ont été recherchées sur Pubmed et Scopus.</i>	
<p>La recherche de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse portant sur les expositions professionnelles, incluant les pesticides et le cancer de la prostate (Krstev et al. 2019). Cette méta-analyse remplit tous les critères de validité de la checklist de MOOSE¹² et a donc été jugée de bonne qualité pour analyser la relation causale entre les pesticides et le cancer de la prostate. La méta-analyse inclut 17 études publiées jusqu'en 2015. Les résultats suggèrent une augmentation modérée de risque de cancer de la prostate chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux non exposés [métaRR = 1.15, IC 95% = 1.01-1.32; I² = 84 %], avec une hétérogénéité assez forte entre les études incluses, hétérogénéité possiblement expliquée par un mélange d'études d'incidence, de mortalité, de cohortes et d'études cas-témoins.</p>	<p>Une revue systématique portant sur l'impact du chlordécone sur la santé humaine aux Antilles françaises (Mauduit et al 2020) a été identifiée. Suite à l'analyse de validité conduite selon AMSTAR 2, cette dernière n'a pas été jugée pertinente dans le cadre de cette évaluation. En effet, la période de recherche s'arrêtant en 2017, elle porte sur la même période que celle de l'expertise collective Inserm actualisée en 2019. Cette revue systématique n'apporte donc pas de nouvelles études par rapport à l'expertise Inserm.</p>
Conclusion à l'issue de l'étape II	
<p>La relation causale entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate est jugée probable au vu des données provenant de revues institutionnelles et systématiques qui sont disponibles à ce jour.</p>	<p>Il n'existe pas de preuve épidémiologique supplémentaire par rapport à l'expertise collective Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019. La relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de cancer de la prostate est par conséquent considérée comme probable.</p>

3.4.3. Étape III : Analyse des publications originales

L'analyse des publications originales (Étape III) permet :

- de mettre à jour l'ensemble des données si l'analyse des revues institutionnelles et systématiques n'a pas permis de conclure à une relation causale avérée ;
- et de collecter des données complémentaires en vue de l'étape IV.

■ Publications originales chez l'humain

Tableau 2 : Synthèse et conclusions des publications originales chez l'humain (étape IIIa)

Pesticides	Chlordécone
<i>Les publications originales publiées à partir de décembre 2018 ont été recherchées sur Pubmed et Scopus.</i>	
<p>Sept publications originales étudiant l'association entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides chez l'humain ont été identifiées : cinq études de cohorte dont trois analyses au sein de la cohorte AHS (Agricultural Health Study) et deux études cas-</p>	<p>Cette recherche a également permis d'identifier deux études portant spécifiquement sur le chlordécone : une étude prospective chez les cas de l'étude Karuprostate et une étude de cohorte chez les travailleurs agricoles de la banane.</p>

¹² MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology) (Stroup et al. 2000).

<p>témoins, l'une en population des travailleurs agricoles et l'autre en population générale.</p> <p>La méthode d'évaluation du poids des preuves épidémiologiques retenue est la méthode New Ottawa Scale (NOS) de type checklist standardisée. Cinq études sont de qualité satisfaisante et deux publications (Martinez-Gonzalez et al. 2020 et Etheridge et al. 2019) n'ont pas été retenues pour évaluer le poids des preuves de la relation causale entre les pesticides et le cancer de la prostate en raison de différentes limites méthodologiques ou de la non pertinence de l'effet étudié par rapport aux objectifs de l'expertise.</p> <p>Les résultats des études les plus récentes confirment le niveau de preuves probable établi à l'étape II. En effet, les résultats des études identifiées, dont la majorité ont utilisé les données de la cohorte américaine AHS, ont montré des associations entre les substances utilisées par des travailleurs agricoles ou entre la profession agricole et le cancer de la prostate. Ainsi, comme dans l'étape II, l'analyse des études récentes confirme que le groupe professionnel des travailleurs agricoles présente une augmentation significative du risque de cancer de la prostate. Quelques associations significatives sont observées également pour certaines substances nouvellement étudiées. La source d'incertitude principale provient de l'absence d'indicateurs d'exposition aux pesticides plus précis (travailleurs agricoles en général, ou évaluation des expositions à des substances spécifiques par questionnaire uniquement dans la plupart des études, avec peu d'informations sur les expositions aux pesticides en général et "vie entière"). Les études les plus récentes n'ont pas permis d'identifier d'autres facteurs de risque pertinents dans le milieu agricole qui pourraient expliquer l'excès de risque observé chez les agriculteurs.</p>	<p>La méthode d'évaluation du poids des preuves épidémiologiques retenue est la méthode New Ottawa Scale (NOS) de type checklist standardisée.</p> <p>Les deux études ont montré une augmentation du risque de récurrence biochimique (caractérisée par des mesures de PSA) avec la dose d'exposition au chlordécone pour l'une et l'absence de sur-mortalité par cancer de la prostate parmi les travailleurs des plantations de bananes pour l'autre.</p>
<p>Conclusion à l'issue de l'étape IIIa</p>	
<p>Les nouvelles données ne remettent pas en question le classement proposé à l'étape II. La relation causale entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate est donc confirmée comme étant probable à l'issue de l'étape IIIa.</p>	<p>Le nombre d'études épidémiologiques disponibles à ce jour, ainsi que le niveau de preuves apporté par ces études, n'étant pas suffisants pour modifier l'évaluation de la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate établie à l'étape II, la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate est confirmée comme étant probable à l'issue de l'étape IIIa.</p>

■ Publications originales chez l'animal et études mécanistiques

L'étape IIIb consiste à analyser les publications originales chez l'animal et les études mécanistiques postérieures à la dernière revue valide, c'est-à-dire l'expertise Inserm de 2019. Cette étape comprend plusieurs sous-étapes :

- la recherche bibliographique des études expérimentales et mécanistiques publiées à partir de décembre 2018 en utilisant deux moteurs de recherche documentaires : Scopus et Pubmed ;
- la sélection des études à analyser de manière plus approfondie en texte intégral en utilisant l'outil Rayyan (Ouzzani et al. 2016) ;
- la description de chacune des études sélectionnées en utilisant une grille standardisée, ToxRTool simplifiée, afin d'évaluer la qualité et d'extraire les informations nécessaires à l'analyse du niveau de preuves ;
- l'analyse des résultats de l'ensemble des études afin de conclure sur la plausibilité biologique de la participation des pesticides dont le chlordécone au processus de cancérogénèse de la prostate.

Tableau 3 : Synthèse et conclusions des publications originales chez l'animal et études mécanistiques (étape IIIb)

Pesticides	Chlordécone
Conclusion de l'expertise collective de l'Inserm 2013 et de sa mise à jour de 2019 sur les données toxicologiques et mécanistiques	
<p>L'expertise collective Inserm 2013 a rendu la conclusion suivante à partir des données toxicologiques et expérimentales : « <i>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 cancérogénèse 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 foétale 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</i> ».</p>	<p>Dans la mise à jour de 2019, l'Inserm indique à la suite de ses conclusions sur les pesticides : « <i>Une analyse détaillée a été réalisée sur l'ensemble des données toxicologiques et mécanistiques existantes sur le chlordécone ainsi que ses relations avec les mécanismes de la cancérogénèse, notamment prostatique. Elle soutient le rôle du chlordécone comme promoteur tumoral et sa capacité à intervenir dans les processus qui favorisent le développement tumoral. Cela rend biologiquement plausible les associations observées entre le chlordécone et le cancer de la prostate, ce qui est cohérent avec les résultats pour les organochlorés mentionnés ci-dessus.</i> »</p>

<p>La mise à jour de 2019 de cette expertise a conclu comme suit : « <i>D'un point de vue mécanistique, la grande majorité des études ont été réalisées sur des insecticides organochlorés, la plupart retirés du marché en France mais qui sont toujours persistants dans l'environnement. Ces études montrent que le β-HCH et le DDT/DDE présentent notamment des capacités à interagir sur la régulation hormonale de la prostate, ce qui rend biologiquement plausible les associations observées dans les études épidémiologiques en lien avec la survenue du cancer de la prostate.</i> »</p>	
<p style="text-align: center;">Publications originales chez l'animal et études mécanistiques</p> <p style="text-align: center;"><i>Les publications originales publiées à partir de décembre 2018 ont été recherchées sur Pubmed et Scopus.</i></p>	
<p>Parmi les 1376 articles identifiés sur les pesticides, 74 ont été retenus pour une analyse approfondie, après mise en œuvre de l'outil Rayyan.</p> <p>La mise en œuvre d'une grille d'analyse ToxRTool simplifiée a permis l'extraction des informations les plus importantes pour la description des études à analyser (types d'effets mécanistiques potentiellement impliqués dans la cancérogénèse de la prostate) et l'exclusion des études concernant des mécanismes ou des modèles non pertinents ou trop éloignés de l'objectif de l'expertise, ou n'apportant pas d'informations pertinentes par rapport à l'objectif de cette expertise, ou n'étudiant pas les molécules d'intérêt. <i>In fine</i>, 46 publications originales ont été analysées.</p> <p>Les données toxicologiques et mécanistiques publiées depuis l'expertise Inserm suggèrent qu'une exposition à certaines substances actives et familles de substances (organophosphorés et organochlorés) induirait un déséquilibre direct ou indirect du niveau des hormones sexuelles et plus particulièrement du ratio œstrogène/testostérone, impliqué dans la cancérogénèse de la prostate.</p>	<p>Pour le chlordécone, parmi les 252 articles identifiés, neuf ont été retenus pour une analyse approfondie, après mise en œuvre de l'outil Rayyan.</p> <p>Comme pour les pesticides, la mise en œuvre d'une grille d'analyse ToxRTool simplifiée a permis l'extraction des informations les plus importantes pour la description des études à analyser et l'exclusion d'études non pertinentes au regard de l'objectif de l'expertise. <i>In fine</i>, trois études originales ont été analysées : il s'agit de deux études <i>in vivo</i> chez le rongeur et d'une étude comportementale également chez le rongeur. Une des deux études <i>in vivo</i> avait déjà été mentionnée dans la mise à jour de 2019 de l'Inserm.</p> <p>Au final, une seule étude <i>in vivo</i> postérieure à l'expertise Inserm, Legoff et al. 2019, vient supporter l'hypothèse d'un rôle du chlordécone dans l'initiation et la promotion du cancer de la prostate, par augmentation des modifications épigénétiques intergénérationnelles et l'activation des voies de signalisation médiées par le récepteur des œstrogènes ERα et le TGFβ.</p>
<p style="text-align: center;">Conclusion à l'issue de l'étape IIIb</p>	
<p>Les données toxicologiques et mécanistiques publiées ces deux dernières années ainsi que celles issues de l'expertise de l'Inserm de 2019, sont en faveur d'une participation plausible (au sens de la plausibilité biologique) des pesticides en général et du chlordécone en particulier au processus de cancérogénèse de la prostate chez l'homme.</p> <p>À noter que, comme il est rappelé dans l'expertise Inserm 2019 : « de nombreuses substances actives, pour lesquelles il existe des données mécanistiques pouvant suggérer une implication dans le cancer de la prostate, n'ont toujours pas fait l'objet d'études épidémiologiques ».</p>	

A l'issue des étapes IIIa et IIIb, les analyses conduites amènent les experts à conclure qu'au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ces travaux, il existe bien un excès de risque de cancer de la prostate chez les personnes exposées aux pesticides et qu'il est probable que cet excès de risque soit imputable à l'exposition

aux pesticides, sans qu'il soit possible d'identifier précisément les substances et familles de substances impliquées.

La relation causale entre chlordécone et risque de cancer de la prostate est également jugée probable, sur la base d'un excès de risque de cancer de la prostate chez les personnes exposées au chlordécone dans la seule étude disponible Karuprostate et de données toxicologiques et mécanistiques plausibles biologiquement.

3.4.4.Étape IV : Informations complémentaires

■ Relations dose-réponse :

Plusieurs publications ont rapporté des relations dose-réponse significatives entre certains pesticides ou activités et le risque de survenue de cancer de la prostate. Certaines de ces associations retrouvent des mesures d'association fortes, supérieures à 2, pouvant résulter d'une meilleure définition de l'exposition. Toutefois, pour cohérentes que soient ces données disponibles, elles restent parcellaires et ne permettent pas de conclure.

■ Secteurs d'activités/tâches présentant un excès de risque :

Les secteurs à sur-risque de cancer de la prostate identifiés dans la littérature ne proviennent que d'une seule étude et l'identification de ces secteurs ne préjuge pas de l'absence de risque pour les autres secteurs, qui pour la plupart n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques.

■ Temps de latence :

Il n'existe pas d'éléments scientifiques permettant d'argumenter un temps de latence particulier qui peut aller jusqu'à 40 ans. Toutefois, l'évolution naturelle de la maladie conduit à retenir de manière arbitraire une latence minimale de 10 ans. Il n'y a pas d'éléments épidémiologiques permettant de proposer une valeur maximale.

3.4.5.Étape V : Synthèse globale relative à l'évaluation de la relation causale

■ Concernant les pesticides :

Arguments en faveur d'une relation causale :

- de « nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses ont souligné la présence d'un excès de risque de survenue du cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 %, chez les populations rurales ou agricoles et entre 12 à 28 % lorsque sont considérés plus spécifiquement les utilisateurs de pesticides en milieu professionnel ou chez les employés d'usines de production de pesticides » (Expertise collective Inserm 2013) ;
- ces résultats proviennent notamment de deux larges études de cohorte prospectives conduites en milieu professionnel agricole, l'une lancée aux États-Unis au début des années 1990 (AHS) et l'autre, plus récente, suivie en France depuis le milieu des années 2000 (AGRICAN) ;
- des résultats concordants ont été retrouvés dans plusieurs études cas-témoins conduites dans différents pays et des méta-analyses et ce en dépit de l'hétérogénéité des situations d'exposition étudiées et des erreurs de mesure de l'exposition qui tendent à diluer les mesures d'association ;

- certaines tâches / cultures exposantes ont été retrouvées associées à un risque accru de cancer de la prostate dans l'étude AGRICAN, qui correspond le plus aux situations d'exposition françaises ;
- il existe des données d'expérimentation *in vitro* et animale suggérant une participation plausible des pesticides au processus de cancérogénèse de la prostate ;
- des relations dose-réponse ont été retrouvées, notamment pour certaines substances dans la cohorte AHS et pour certaines activités dans la cohorte AGRICAN en fonction de la durée cumulée, du nombre d'animaux ou du nombre d'hectares traités ; les résultats sont toutefois hétérogènes et encore trop peu de substances ont été caractérisées. Certains des risques observés dans ces études sont forts ;
- lorsque des méthodes avancées d'analyse statistique sont utilisées pour comparer une cohorte de travailleurs à la population générale (analyse causale dans l'AHS, permettant de prendre en compte le biais du travailleur sain et plus globalement, la confusion non mesurée, liée notamment à la corpulence ou aux antécédents familiaux), les résultats mettent en évidence une mortalité élevée par cancer de la prostate.

Sources d'imprécision et d'incertitude (études mécanistiques et chez l'animal) :

- Le cancer de la prostate est un processus lent qui fait intervenir des mécanismes moléculaires variés et différents en fonction du stade tumoral, ce qui en complique l'étude.
- Le rôle précis des hormones sexuelles dans le processus de cancérogénèse est encore débattu, même si le cancer de la prostate fait partie des cancers dits « hormono-dépendant ».
- Pour nombre de composés, les études portant sur la cancérogénicité prostatique sont encore peu nombreuses et peu robustes.
- Beaucoup de données sont en effet soit issues de modèles *in vitro* dont la prédictibilité reste à définir, soit de modèles *in vivo* éloignés de l'humain (poissons zèbres...).

Sources d'imprécision et d'incertitude (études épidémiologiques) :

- Il existe une importante hétérogénéité entre les résultats des études par substance, famille de substances, activité ou tâche potentiellement exposantes aux pesticides, tous n'étant pas convergents.
- Certains pesticides considérés sont d'utilisation assez récente (5 à 15 ans), ce qui peut expliquer l'impossibilité de conclure s'agissant d'excès de cas de cancer de la prostate en lien avec des expositions vraisemblablement plus anciennes.
- L'évaluation précise de l'exposition aux pesticides, que ce soit globalement ou par type de culture, est difficile dans les études épidémiologiques et cela d'autant plus que les expositions sont multiples et remontent parfois à plusieurs dizaines d'années.
- Cette évaluation imprécise de l'exposition (le plus souvent sans notion de dose cumulée) peut entraîner d'une part, de faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées (OR, RR, Méta-RR) dus à un effet de « dilution » (biais de

classement non différentiel), d'autre part, la difficulté à mettre en évidence des relations dose-réponse, argument très important dans l'évaluation d'un lien de causalité.

- Les faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées, bien qu'au moins en partie liés à ces limites inhérentes à la réalité des expositions et aux outils de mesures disponibles, conduisent à l'impossibilité formelle d'exclure totalement un biais de confusion résiduel. Cette confusion résiduelle pourrait provenir d'autres facteurs de risque du cancer de la prostate présents dans l'environnement agricole (cf. discussion ci-dessous).

Examen des arguments concurrents (dans l'interprétation des excès de risque) :

- L'activité physique au travail semble être un facteur qui, au contraire, atténuerait la mesure de l'association chez les agriculteurs, dans la mesure où il semble protecteur vis-à-vis de ce cancer.
- Les expositions au chrome et le travail posté, facteurs de risque également associés au cancer de la prostate, ne sont pas très répandus chez les agriculteurs qui peuvent être amenés à travailler de nuit pendant les périodes de vêlage et les récoltes de céréales mais seulement quelques jours dans l'année et ne sont donc pas considérés comme des facteurs de confusion potentiels.
- Le comportement lié au dépistage (biais de surveillance des travailleurs exposés aux pesticides) n'a pas à notre connaissance pu être objectivé en l'état des données disponibles.
- Certaines prédispositions génétiques sont connues en population générale mais n'ont pas de raison de se retrouver plus souvent en populations rurales et agricoles.
- Enfin, certaines hypothèses rapportées en audition n'ont fait l'objet d'aucune vérification publiée : existence d'autres facteurs de risque, encore inconnus, évoqués dans l'interprétation de l'association de la culture de prairies à un excès de risque de cancer de la prostate alors que les pesticides sont peu utilisés.
- La recherche d'autres facteurs de risque est d'autant plus difficile que les agriculteurs ont globalement un mode de vie plus sain que celui de la population générale et sont donc globalement en meilleure santé que la population générale.

En conclusion, à ce jour, les connaissances disponibles n'étayaient pas les hypothèses concurrentes et ne permettent pas d'identifier des facteurs plausibles expliquant les excès de risque observés, autres que les pesticides et ceux déjà pris en compte par différents ajustements dans les études épidémiologiques.

■ Concernant le chlordécone :

Arguments en faveur d'une relation causale :

- Une association entre concentration plasmatique en chlordécone et risque de cancer de la prostate a été observée dans l'étude Karuprostate, avec une relation dose-réponse significative.
- La relation dose-réponse est observée à la fois avec la concentration plasmatique en chlordécone, et chez les exposés, avec un indicateur d'exposition cumulée (calculé en

multipliant la concentration en chlordécone par le nombre d'années passées en Guadeloupe depuis 1973, début de l'utilisation du chlordécone).

- De nombreux facteurs de confusion potentiels ont été examinés et pris en compte dans l'analyse si nécessaire (facteurs de risque de cancer de la prostate comme l'âge ou les antécédents familiaux, mais également antécédents de dépistage et concentration plasmatique en lipides).
- Des analyses complémentaires de ces données, avec une limite de détection plus faible, des méthodes statistiques plus avancées (imputations multiples pour traiter les valeurs manquantes) et la prise en compte de facteurs de confusion complémentaires (autres pesticides) ont confirmé ces résultats.
- Une étude portant sur le suivi des cas de Karuprostata a également mis en évidence une association entre concentration plasmatique en chlordécone au diagnostic et risque de récurrence biochimique, avec une relation dose-réponse significative, suggérant un rôle du chlordécone dans la progression tumorale.
- Les éléments de preuve issus des données toxicologiques et mécanistiques sont en faveur d'une participation du chlordécone au processus de cancérogénèse de la prostate, et montrent qu'une relation entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate est biologiquement plausible.

Arguments concurrents et sources d'incertitude :

- La principale source d'incertitude est que les résultats sur l'exposition au chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate proviennent d'une seule étude, et qu'ils n'ont pas pu être reproduits jusqu'à présent.

3.5. Conclusions

L'expertise préalable à la création d'un tableau de maladie professionnelle et l'élaboration de recommandations aux CRRMP en lien avec le cancer de la prostate associé aux expositions aux pesticides (dont le chlordécone), a été réalisée selon la démarche proposée dans le guide méthodologique développé par le GT MP (Anses 2020).

Concernant le nombre de reconnaissances en maladie professionnelle de cas de cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone), les données collectées montrent un très faible nombre de demandes du fait, en particulier de l'absence de tableau de maladie professionnelle, nécessitant le recours au système complémentaire. Par ailleurs, ce faible nombre se comprend à l'aune de facteurs généraux freinant l'engagement dans les démarches de reconnaissance, à commencer par la complexité administrative de celles-ci. D'autres facteurs, plus spécifiques, renvoient aux problématiques des maladies liées aux pesticides (expositions complexes, multiples et chroniques, effets différés) comme à celles des populations précaires, agricoles comme non agricoles, manquant de soutiens institutionnels et d'accompagnement social dans les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle, et confrontées à la difficulté de retracer les expositions au cours de leurs carrières.

Concernant l'existence d'une relation causale entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, la relation est jugée probable par le

GT, sur la base de l'expertise collective Inserm (2019) et des publications épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques les plus récentes. En particulier, le GT retient l'existence d'un excès significatif et reproductible du cancer de la prostate parmi les sujets exposés aux pesticides sans possibilité de distinguer les substances ou familles de substances impliquées. Les limites identifiées sont dans leur grande majorité des limites méthodologiques inhérentes à la réalité des expositions aux pesticides et aux outils de mesures disponibles et ne remettent pas en question les nombreuses études montrant des excès de risque chez les travailleurs exposés aux pesticides et la forte probabilité que ces excès de risque soient imputables aux pesticides. Par ailleurs, il n'y a pas à ce jour d'hypothèses concurrentes clairement identifiées.

Les données d'expositions professionnelles aux pesticides disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision le nombre de salariés exposés, *a fortiori* dans le passé, ni de mener une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs agricoles et non agricoles. L'état des lieux réalisé s'est donc concentré sur l'identification des secteurs d'activité et/ou travaux agricoles et non agricoles exposant aux pesticides et au chlordécone, quasi exclusivement circonscrits à la France incluant les départements et régions d'outre-mer (DROM). Un nombre conséquent de secteurs, professions et travaux a pu être identifié permettant de rendre compte, toutefois sans pouvoir être exhaustif, de la variété des situations professionnelles exposantes aux pesticides, de la poly-exposition inhérente à l'usage de pesticides sur une même période, mais également au cours du temps, ainsi que de l'importance des situations d'exposition indirecte aux pesticides.

Du fait que le cancer de la prostate soit toujours une localisation primaire de cancer et que par ailleurs aucune preuve épidémiologique ne vienne étayer que seules certaines formes ou certains types histologiques de cancer de la prostate soient associés à une exposition aux pesticides/à certains pesticides, le GT propose la désignation de la maladie à inscrire en 1^{ère} colonne d'un éventuel tableau de maladie professionnelle en lien avec des expositions professionnelles aux pesticides suivante : « **cancer de la prostate** ».

Le GT n'estime pas nécessaire d'introduire la nécessité de preuve anatomopathologique dans la désignation de cette maladie, dans la mesure où :

- celle-ci est actuellement nécessaire en pratique pour affirmer un diagnostic de cancer de la prostate, sauf cas tout à fait exceptionnel (p.ex. patient métastatique avec symptomatologie évocatrice d'un cancer de la prostate) ;
- une évolution prochaine des pratiques diagnostiques du cancer de la prostate est vraisemblable, sans toutefois préjuger des recommandations que feront les sociétés savantes à ce sujet. Des outils ou des examens susceptibles d'avoir une place dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate à l'avenir sont par exemple :
 - des calculateurs de risque du cancer de la prostate, ne nécessitant pas forcément d'avoir recours aux biopsies prostatiques;
 - de nouveaux biomarqueurs sanguins (hors PSA), urinaires ou tissulaires.

3.6. Recommandations

3.6.1. Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone

Le GT MP estime que les arguments scientifiques développés dans le cadre de cette expertise sont suffisants pour soutenir la création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone, dans le régime agricole mais également dans le régime général.

Conformément à la proposition de répartition des compétences entre l'État, l'Anses et les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent les partenaires sociaux (CS4 et COSMAP), il appartient à l'État de consulter ces dernières et de décider *in fine* de créer, modifier ou supprimer un tableau ou d'établir des recommandations aux CRRMP.

3.6.2. Désignation du cancer de la prostate

Au vu des travaux réalisés, les experts recommandent en cas de création d'un tableau de MP:

- de désigner la maladie à inscrire en 1^{ère} colonne par l'énoncé général « **cancer de la prostate** » ;
- de ne pas préciser la nécessité d'une preuve anatomopathologique. Quand bien même celle-ci est actuellement exigée en pratique courante pour affirmer un cancer de la prostate, une évolution de la stratégie diagnostique du cancer de la prostate est vraisemblable dans les prochaines années, notamment avec l'arrivée de nouveaux biomarqueurs et d'outils calculateurs de risque. Sans pouvoir préjuger de la performance de ces nouveaux examens ou outils pour la détection d'un cancer de la prostate et des recommandations qui seront émises par les sociétés savantes à leur sujet, il se peut néanmoins qu'un diagnostic de cancer de la prostate ne nécessite plus impérativement de preuve anatomopathologique à l'avenir.

3.6.3. Expositions professionnelles aux pesticides

L'état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides du secteur agricole a permis d'identifier les travaux agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la manipulation et l'emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences...), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- les travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles en contact avec des pesticides ;
- lors de travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

L'état des lieux des secteurs non agricoles a fait émerger les travaux exposant aux pesticides suivants :

- lors de la fabrication, formulation, manipulation ou de l'emploi de ces produits (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretiens des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...);
- par exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papier d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

La liste des travaux exposant aux pesticides dans les secteurs agricole et non agricole ne peut être considérée comme « représentative » ni exhaustive. C'est pourquoi les experts recommandent qu'il en soit tenu compte dans la fixation du caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux susceptibles de provoquer le cancer de la prostate.

Les experts rappellent à ce titre le caractère indicatif de la liste des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies désignées dans les tableaux de maladie professionnelle 58 et 59 du régime agricole concernant des expositions aux pesticides.

3.6.4. Délai de prise en charge

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de renseigner précisément un temps de latence (délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie) bien qu'un temps de développement long de la maladie soit suspecté. Ainsi, compte tenu de ces éléments, les experts recommandent de s'appuyer sur les données relatives aux autres cancers solides et proposent de mettre en discussion un délai de prise en charge d'au moins 10 ans.

3.6.5. Autres recommandations

Sur la base de l'ensemble des éléments évoqués dans le rapport qui accompagnent cet avis, les experts recommandent :

- aux producteurs de pesticides, aux représentants et employeurs des secteurs économiques utilisateurs de pesticides notamment agricoles, mais pas uniquement, d'améliorer la traçabilité et l'information quant aux produits et substances utilisés ;
- de « *Mettre en place un dispositif indépendant en charge de la réalisation de mesures, de la collecte, de l'exploitation et de la mise à disposition des données d'expositions aux pesticides* » (ceci pouvant être étendu aux professions non agricoles) ; et
- de « *Favoriser l'accessibilité, la centralisation et la capitalisation des informations sur les expositions aux pesticides* », tel que cela avait déjà pu être recommandé dans le cadre des travaux d'expertise collective relatifs aux expositions professionnelles aux pesticides en agriculture publiés en 2016 par l'Anses ;

- à l'ensemble des acteurs de l'information et de la prise en charge relatives aux MP de prendre davantage en compte :
 - les possibles situations de précarités sociale et économique des travailleurs exposés aux pesticides – lesquels sont souvent des ouvriers - précarités complexifiant d'autant plus leur engagement dans des démarches structurellement complexes de déclaration et reconnaissance en MP ;
 - l'ensemble des travailleurs, agricoles *comme non agricoles*, pouvant être exposés aux pesticides ;
- enfin et plus largement, d'améliorer l'information et l'accompagnement humains, sanitaires et administratifs des travailleurs exposés aux pesticides, en milieu agricole comme dans d'autres milieux professionnels (maintenance/entretien par exemple), souhaitant engager des démarches de déclaration et reconnaissance en MP.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie, dans le cadre d'une nouvelle mission d'expertise scientifique préalable à la création ou la modification de tableaux de maladies professionnelles, d'une demande relative à différentes maladies qui pourraient être associées à l'exposition professionnelle à des pesticides. La présente expertise a été menée pour le cancer de la prostate. Afin d'alimenter la concertation que l'État va engager avec les commissions de maladies professionnelles incluant les partenaires sociaux et y apporter les éléments scientifiques en l'état des connaissances actuelles, l'Anses a déployé cette expertise selon quatre axes complémentaires : un axe apportant un éclairage sur l'état de la déclaration et de la reconnaissance du cancer de la prostate comme maladie professionnelle ; un axe traitant des secteurs et travaux exposants en vue de caractériser les expositions professionnelles ; un axe visant à proposer une désignation de la maladie, et préciser les moyens de son diagnostic ; enfin, un axe visant à qualifier, sur la base d'une méthodologie d'évaluation du poids des preuves, la relation causale entre l'exposition et la survenue du cancer de la prostate. L'ensemble de ces éléments est destiné à alimenter les échanges à venir dans les commissions de maladies professionnelles qui sont susceptibles d'inclure dans leurs débats d'autres aspects, notamment d'ordre socio-économique.

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France (avec 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus et 28 % des cas chez les hommes). Son incidence, très faible avant 50 ans, s'accroît rapidement pour les hommes entre 70 – 74 ans et l'âge moyen au diagnostic se situe à 70 ans. Les facteurs de risque reconnus sont l'âge, l'origine ethnique et les prédispositions génétiques. On distingue deux modes d'évolution : une forme indolente, silencieuse et de progression lente – à l'échelle de plusieurs années – qui est la plus fréquente, et une forme agressive. Les études épidémiologiques investiguant des associations entre la survenue de ce cancer et des facteurs exogènes et modifiables ont identifié différentes pistes : facteurs nutritionnels, médicamenteux, facteurs environnementaux et professionnels – parmi lesquels des expositions à des substances

chimiques, dont les pesticides et notamment des organochlorés. Le cancer de la prostate est une maladie multifactorielle, avec de long délais de latence entre l'exposition aux facteurs de risque (qu'ils soient exogènes ou non) et la survenue de la maladie.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT MP relatives au cancer de la prostate en lien avec les pesticides incluant le chlordécone en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles.

S'agissant de l'état de la reconnaissance, ces conclusions identifient, en l'état actuel et sur la base de la méthodologie adoptée, un très faible nombre (3 cas reconnus entre 2011 et 2018) de reconnaissance en maladie professionnelle de cas de cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone).

S'agissant de la qualification de la relation causale entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, l'expertise réalisée conduit à conclure à une relation causale probable sur la base de l'expertise collective Inserm de 2013 et de sa mise à jour de 2019 et des publications épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques les plus récentes. En particulier, les données montrent un excès significatif et reproductible du cancer de la prostate parmi les sujets exposés aux pesticides.

Ce résultat tient compte des incertitudes identifiées dans le processus d'expertise. Elles sont dans leur grande majorité des limites méthodologiques inhérentes à la réalité des expositions aux pesticides (co-expositions simultanées ou au cours du temps, éventuelles interactions entre expositions...) et aux outils de mesures disponibles, et à leur documentation dans les études épidémiologiques. Par ailleurs, un déficit de connaissance sur les différents mécanismes impliqués dans la cancérogénèse de la prostate a été observé.

Les données d'expositions professionnelles aux pesticides disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision le nombre de salariés exposés, *a fortiori* dans le passé, ni de mener une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides des secteurs agricoles et non agricoles. L'état des lieux réalisé s'est attaché à identifier des secteurs d'activité et/ou travaux agricoles et non agricoles exposant aux pesticides quasi-exclusivement en France métropolitaine et au chlordécone dans les DROM. Un nombre conséquent de secteurs, professions et travaux a ainsi été identifié permettant de rendre compte, toutefois sans garantir l'exhaustivité, la variété des situations professionnelles exposantes aux pesticides, de la poly-exposition inhérente à l'usage de pesticides sur une même période, mais également au cours du temps, ainsi que de l'importance des situations d'exposition indirecte aux pesticides.

Au regard de l'expertise conduite, l'Anses souligne que les arguments scientifiques développés plaident en faveur de la création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides, dont le chlordécone, dans les régimes agricole et général.

L'Agence rappelle qu'il appartient à l'État de consulter les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent notamment les partenaires sociaux (Commission spécialisée du Comité d'orientation de consultation des conditions de travail, d'une part, et Commission supérieure des maladies professionnelles en agriculture d'autre part) afin que ces dernières puissent se saisir des éléments scientifiques apportés par son expertise, auxquels elles sont susceptibles d'intégrer d'autres considérations notamment socio-économiques en vue de débattre puis de formuler leurs avis respectifs. C'est sur la base de ces travaux successifs qu'il reviendra à l'État de décider *in fine* de l'action à mener en matière de tableau de maladie professionnelle ou d'établissement de recommandations aux CRRMP.

L'expertise a également conduit à la formulation de différentes recommandations, dont certaines concernent directement les travaux à venir pour l'État et les commissions de maladies professionnelles dans la perspective des échanges sur un éventuel tableau de maladie professionnelle.

Il s'agit tout d'abord de la désignation de la maladie à inscrire dans un éventuel tableau de maladie professionnelle spécifique du cancer de la prostate, pour laquelle l'Agence recommande d'inscrire « cancer de la prostate » dans la première colonne. Le diagnostic de la maladie n'étant affirmé qu'à partir d'un examen anatomopathologique et tous les types histologiques de cancer de la prostate étant retenus, le libellé de la maladie proposé ne mentionne pas de précision supplémentaire.

Concernant le délai de prise en charge à inscrire dans une seconde colonne d'un tableau de maladie professionnelle, étant donné l'absence de données scientifiques permettant d'évaluer le délai de latence de la maladie, l'Agence recommande de s'appuyer sur les données relatives aux autres cancers solides et propose de mettre en discussion un délai de prise en charge d'au moins 10 ans.

Concernant la liste des travaux exposant à indiquer dans une troisième colonne de tableau de maladie professionnelle, les éléments synthétisés dans la présente expertise font état d'une liste de travaux exposant aux pesticides dans les secteurs agricoles et non agricoles qui ne peut être considérée comme « représentative » et exhaustive. C'est pourquoi l'Anses recommande qu'il en soit tenu compte dans la fixation du caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux susceptibles de provoquer le cancer de la prostate. Elle rappelle également le caractère indicatif de la liste des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies désignées dans les tableaux 58 et 59 du régime agricole concernant des expositions aux pesticides.

D'une manière plus générale, l'Anses recommande aux producteurs de pesticides, aux représentants et employeurs des secteurs économiques utilisateurs de pesticides, d'améliorer la traçabilité et l'information quant aux produits et substances utilisés.

Tel que cela avait déjà pu être recommandé dans le cadre des travaux d'expertise collective relatifs aux expositions professionnelles aux pesticides en agriculture publiés en 2016 par l'Anses, il est à nouveau recommandé de :

- « Mettre en place un dispositif indépendant en charge de la réalisation de mesures, de la collecte, de l'exploitation et de la mise à disposition des données d'expositions aux pesticides » (ceci pouvant être étendu aux professions non agricoles) ;
- « Favoriser l'accessibilité, la centralisation et la capitalisation des informations sur les expositions aux pesticides ».

L'Anses recommande à l'ensemble des acteurs de l'information et de la prise en charge relatives aux maladies professionnelles de prendre davantage en compte :

- les possibles situations de précarités sociale et économique des travailleurs exposés aux pesticides – lesquels sont souvent des ouvriers - précarités complexifiant d'autant plus leur engagement dans des démarches structurellement complexes de déclaration et reconnaissance en maladie professionnelle ;
- l'ensemble des travailleurs, agricoles comme non agricoles, pouvant être exposés aux pesticides.

Plus largement, l'Anses recommande d'améliorer l'information et l'accompagnement humains, sanitaires et administratifs des travailleurs exposés aux pesticides, en milieu agricole comme dans d'autres milieux professionnels (maintenance/entretien par exemple), souhaitant engager des démarches de déclaration et reconnaissance en maladie professionnelle.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Maladie professionnelle, reconnaissance, diagnostic médical, exposition professionnelle, relation causale, cancer de la prostate, pesticides, chlordécone.

Occupational disease, compensation, medical diagnosis, occupational exposure, causal relationship, prostate cancer, pesticides, chlordecone.

BIBLIOGRAPHIE

Toutes les références bibliographiques citées dans cet avis sont répertoriées dans la bibliographie du rapport d'expertise qui l'accompagne.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2021). Expertise sur les pesticides incluant le chlordécone en lien avec le cancer de la prostate en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). (Saisine 2018-SA-0267). Maisons-Alfort : Anses, 332 p.

**Expertise sur les pesticides incluant le
chlordécone en lien avec le cancer de la prostate
en vue de la création d'un tableau de maladie
professionnelle ou de recommandations aux
comités régionaux de reconnaissance des
maladies professionnelles (CRRMP)**

Saisine 2018-SA-0267 « MP- Pesticides et cancer de la prostate »

**RAPPORT
d'expertise collective**

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ « ÉVALUATION DES RISQUES LIÉS AUX MILIEUX AÉRIENS »

GROUPE DE TRAVAIL « MALADIES PROFESSIONNELLES »

JANVIER 2021

Citation suggérée

Anses. (2021). Expertise sur les pesticides incluant le chlordécone en lien avec le cancer de la prostate en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). (Saisine 2018-SA-0267). Maisons-Alfort : Anses, 332 p.

Mots clés

Maladie professionnelle, reconnaissance, diagnostic médical, exposition professionnelle, relation causale, cancer de la prostate, pesticides, chlordécone.

Key Words

Occupational disease, compensation, medical diagnosis, occupational exposure, causal relationship, prostate cancer, pesticides, chlordecone.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « EXPERTISE DES MALADIES PROFESSIONNELLES » (GT MP)

Président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Vice-président

M. Giovanni PRETE – Maître de conférences (Université Paris 13) – Spécialités : sociologie, santé au travail, mouvements sociaux, politiques publiques.

Membres

Mme Dominique BAILLEUX – Professeur des universités (Université Jean Moulin, Lyon 3) – Spécialités : droit social, droit des risques professionnels, droit du dommage corporel.

Mme Mélanie BERTIN – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : épidémiologie, biostatistiques.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier émérite (Université de Bordeaux) – Spécialités : pneumologie, pathologies professionnelles, toxicologie.

Mme Juliette CHATELOT – Coordinatrice du programme de surveillance des maladies à caractère professionnel (Santé publique France) – Spécialités : épidémiologie.

Mme Emilie COUNIL – Chargée de recherche (Institut national d'études démographiques) – Spécialités : épidémiologie, santé des populations.

Mme Véronique DAUBAS-LETOURNEUX – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : sociologie, organisation du travail, santé travail.

M. Alexis D'ESCATHA – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université d'Angers - Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Centre Antipoison et de Toxicovigilance du Grand Ouest (Centre hospitalier universitaire d'Angers) – Spécialités : épidémiologie, pathologies professionnelles, toxicologie d'urgence, troubles musculo-squelettiques.

M. Jean-Dominique DEWITTE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Président de la Société Française de Médecine du Travail – Spécialités : santé travail, pneumologie.

Mme Oriane DUMAS – Chargée de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1018) – Spécialités : épidémiologie, risques professionnels, asthme.

M. Loïc GARRAS – Hygiéniste industriel (Santé publique France) – Spécialités : expologie, expositions professionnelles.

M. Alain GARRIGOU – Professeur des universités (Université de Bordeaux) – Spécialités : ergonomie, ergotoxicologie, prévention.

M. Antoine GISLARD – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Rouen) – Spécialités : pneumologie, hygiène industrielle, oncologie, allergologie, urologie, dermatologie, droit du travail et de la sécurité sociale.

M. Emmanuel HENRY – Professeur des universités (Université Paris Dauphine) – Spécialités : sociologie, science politique.

Mme Morane KEIM-BAGOT – Professeur des universités (Université de Bourgogne) – Spécialités : droit social, droit des risques professionnels, droit du dommage corporel.

M. Hervé LABORDE-CASTEROT – Praticien hospitalier (Hôpital Lariboisière-Fernand Widal) – Spécialités : pathologies professionnelles, toxicologie clinique, épidémiologie, allergologie.

M. Philippe LAURENT – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole) – Spécialités : médecine du travail, psychopathologies du travail.

Mme Annette LECLERC – Directrice de recherche émérite (Retraîtée - Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie, troubles musculo-squelettiques.

M. Fabrice LERAY – Ingénieur-conseil (Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail – Pays de la Loire) – Spécialités : hygiène industrielle, exposition professionnelle, toxicologie des polluants, amiante.

M. David LUCAS – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Brest) – Spécialités : santé au travail, toxicologie professionnelle et environnementale, cardiologie.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Spécialités : épidémiologie, santé travail.

RAPPORTEURS

Mme Anne CHAUCHEREAU – Chargée de recherche (Institut Gustave Roussy) – Spécialités : biologie, cancer de la prostate.

M. Ludovic LE HÉGARAT – Adjoint au chef de l'unité « Toxicologie des contaminants » – Anses-Fougères

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » – 2017-2020

Présidente

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale – Responsable Équipe, CESP U1018) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire.

Vice-président

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 Irset – Centre hospitalier universitaire de Rennes). Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

Membres

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université de Paris) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) - Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BÉMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols - filtration de l'air (Démission le 3 juillet 2020).

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (École des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Spécialités : épidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (Ecole des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant -chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Ile-de-france) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Miora ANDRIANJAFIMASY – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

M. Henri BASTOS – Directeur adjoint « Santé Travail » à la Direction de l'Évaluation des risques – Anses

M. Nabil BENHAJKASSEN – Interne en pharmacie (stage) – Anses

Mme Dominique BRUNET – Adjointe au chef de l'unité Évaluation des substances chimiques – Anses

Mme Fanny DEBIL – Chargée de projets en sciences humaines et sociales – Anses

Mme Clémence FOURNEAU – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Mme Odile KERKHOF – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

M. Stéphane LECONTE – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Mme Eva OUGIER – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Mme Alexandra PAPADOPOULOS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Mme Valérie PERNELET-JOLY – Cheffe de l'unité Évaluation des risques liés à l'air – Anses

M. Matteo REDAELLI – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

M. Olivier CUSSENOT – Professeur des universités, praticien hospitalier (Sorbonne université, hôpital Tenon) – Spécialités : urologie, cancer de la prostate.

M. Laurent FLEURY – Responsable du pôle expertises collectives de l'Inserm – Spécialité : santé publique.

M. Pierre LEBAILLY – Maître de conférences en santé (Unité ANTICIPE Institut national de la santé et de la recherche médicale - Université Caen-Normandie) – Spécialités : épidémiologie, santé travail, pesticides.

M. Pierre MONGIAT ARTUS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Hôpital Saint Louis) – Spécialités : urologie, cancer de la prostate.

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, chlordécone.

M. Olivier ROUVIÈRE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Hôpital E. Herriot de Lyon), Président de la Société d'Imagerie Génito-Urinaire – Spécialités : radiologie, imagerie médicale, cancer de la prostate.

CGT Martinique

M. Jean-Michel MACNI – Médecin généraliste.

M. Louis MAUGÉE – Membre de la direction de la CGT Martinique.

Mme Marie-Hélène SURRELY – Secrétaire générale en charge du secteur agricole à la CGTM et ouvrière agricole.

Collectif de soutien aux victimes des pesticides de l'Ouest (CSVPO)

M. Michel BESNARD – Président du CSVPO.

M. Bernard GUIGNES – Mécanicien agricole et arboriculteur retraité, membre du CSVPO.

M. Christian JOUAULT – Agriculteur retraité, membres du CSVPO.

Collectif des ouvriers/ères agricoles empoisonnés par les pesticides / Martinique

Mme Cannelle FOURDRINIER – Juriste et chargée de communication pour le collectif des ouvriers/ères agricoles et de leurs ayants droit empoisonnés par les pesticides.

Phyto-Victimes

Mme Claire BOURASSEAU – Responsable du service victimes de Phyto-Victimes - aide et accompagnement pour les demandes de reconnaissance en MP ; base de données des victimes des pesticides ; communication.

M. Antoine LAMBERT – Agriculteur, président de Phyto-Victimes.

GISCOP 84

M. Moritz HUNSMANN – Chercheur sociologue (Centre National de la Recherche Scientifique) et membre fondateur du GISCOP 84.

Mme Annie THEBAUD-MONY – Chercheur sociologue (Retraitée, Institut national de la santé et de la recherche médicale) et membre fondatrice du GISCOP 84 et GISCOP 93.

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES

Santé publique France

Extraction de données issues de la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides ; Mme Corinne PILORGET – Responsable du programme Matgéné.

Extraction de données issues de la matrice cultures-expositions Matphyto Dom ; M. Johan SPINOSI – Responsable du programme Matphyto.

Consultation de la base de données des « Maladies à caractère professionnel » (MCP) ; M. Guillaume BOULANGER – Responsable d'unité qualité des milieux de vie et du travail et santé des populations.

Centre François Baclesse / Unité ANTICIPE INSERM Université Caen-Normandie

Extraction et compilation des données de la cohorte AGRICAN ; M. Pierre LEBAILLY – Responsable de la cohorte AGRICAN.

INSERM

Extraction des données issues de la matrice cultures-expositions Pestimat ; Mme Isabelle BALDI – Responsable du programme Pestimat.

INRS

Extraction de données de la base COLCHIC ; M. Gautier MATER – Responsable du laboratoire ERE – Métrologie des Polluants.

► SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	13
Liste des tableaux	15
Liste des figures.....	17
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	18
1.1 Contexte	18
1.2 Objets de la saisine.....	19
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	20
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	21
2 Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte institutionnelle et médico-administrative	22
3 Expositions professionnelles aux pesticides	36
3.1 État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole.....	36
3.1.1 Résumé des conclusions relatives aux expositions aux pesticides des travailleurs agricoles du rapport d'expertise de l'Anses (2016).....	37
3.1.2 Actualisation des informations relatives aux expositions aux pesticides des travailleurs agricoles renseignées par l'expertise Anses (2016).....	39
3.1.2.1 Revue de la littérature scientifique.....	39
3.1.2.1.1 <i>Informations sur l'utilisation professionnelle de pesticides en France.....</i>	<i>40</i>
3.1.2.1.2 <i>Informations renseignant les secteurs d'activité, professions et/ou tâches agricoles exposant aux pesticides en France.....</i>	<i>42</i>
3.1.2.2 Caractérisation des expositions professionnelles associées	48
3.1.2.2.1 <i>Voies d'exposition des travailleurs.....</i>	<i>48</i>
3.1.2.2.2 <i>Déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles</i>	<i>48</i>
3.1.2.3 Matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides	50
3.1.2.3.1 <i>Construction de la matrice Matgéné-Pesticides.....</i>	<i>50</i>
3.1.2.3.2 <i>Exemples de travaux associés à des emplois dans le secteur agricole.....</i>	<i>52</i>
3.1.2.3.3 <i>Estimation de l'effectif de salariés des secteurs agricoles exposés aux produits phytopharmaceutiques en France</i>	<i>52</i>
3.1.2.4 Estimations des expositions aux pesticides au sein de la cohorte AGRICAN	53
3.2 État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activité non agricoles.....	58
3.2.1 Identification des secteurs d'activité non agricoles, professions et/ou travaux de ces secteurs ayant exposé ou exposant aux pesticides.....	58
3.2.1.1 Revue de la littérature scientifique.....	59
3.2.1.2 Identification <i>via</i> la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides.....	76
3.2.1.2.1 <i>Emplois de secteurs non agricoles concernés par l'exposition aux pesticides tel que renseignés par la matrice Matgéné-Pesticides.....</i>	<i>76</i>
3.2.1.2.2 <i>Estimation de l'effectif de salariés des secteurs non agricoles exposés aux produits phytopharmaceutiques en France</i>	<i>77</i>
3.2.1.3 Identification <i>via</i> la base de données COLCHIC.....	78
3.2.1.4 Identification <i>via</i> les auditions de parties prenantes des secteurs d'activité, professions et/ou travaux ayant exposé ou exposant aux pesticides	93
3.2.2 Caractérisation des expositions professionnelles associées	94
3.2.2.1 Voies d'exposition des travailleurs.....	94

3.2.2.2	Niveaux d'exposition professionnelle.....	95
3.2.2.3	Déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles	97
3.2.2.4	Identification des incertitudes	98
3.3	Enquêtes SUMER	99
3.3.1	Fongicides.....	100
3.3.2	Herbicides.....	101
3.3.3	Insecticides	102
3.3.4	Autres pesticides	104
3.3.5	Points-clés des enquêtes SUMER 2010 et 2017 en termes d'expositions professionnelles aux pesticides	105
3.4	Expositions professionnelles aux substances actives ayant une présomption de lien avec le cancer de la prostate	106
3.4.1	Chlordécone.....	106
3.4.1.1	Informations générales sur le chlordécone et les spécialités commerciales en contenant	107
3.4.1.1.1	<i>Caractérisation et propriétés physico-chimiques du chlordécone.....</i>	<i>107</i>
3.4.1.1.2	<i>Autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de chlordécone en France.....</i>	<i>109</i>
3.4.1.1.3	<i>Circuit d'importation et de commercialisation du chlordécone en France.....</i>	<i>109</i>
3.4.1.1.4	<i>Usages et formulations de chlordécone autorisés en France.....</i>	<i>109</i>
3.4.1.1.5	<i>Interdiction de vente et d'usage de produits contenant du chlordécone en France.....</i>	<i>110</i>
3.4.1.1.6	<i>Réglementation actuelle en Europe.....</i>	<i>111</i>
3.4.1.1.7	<i>Usages et formulations de substances précurseurs susceptibles d'être dégradées en chlordécone et de générer des expositions professionnelles au chlordécone</i>	<i>111</i>
3.4.1.2	Identification des secteurs d'activité, professions ou travaux exposant au chlordécone.....	113
3.4.1.3	Caractérisation des expositions professionnelles associées aux professions ou travaux exposant au chlordécone	117
3.4.1.3.1	<i>Voies d'exposition des travailleurs.....</i>	<i>117</i>
3.4.1.3.2	<i>Niveaux d'exposition professionnelle.....</i>	<i>117</i>
3.4.1.3.3	<i>Déterminants majorants de l'exposition professionnelle</i>	<i>120</i>
3.4.2	Autres substances suspectées d'être associées à la survenue d'un cancer de la prostate.....	123
3.4.2.1	Substances de la famille des organochlorés	123
3.4.2.2	Substances de la famille des organophosphorés	125
3.4.2.3	Substances de la famille des carbamates	126
3.4.2.4	Perméthrine	127
3.5	Conclusions	128
3.5.1	Conclusion sur les expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole	128
3.5.2	Conclusion sur les expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activités non agricoles.....	129
4	Désignation de la maladie	131
4.1	Anatomie de la prostate.....	131
4.2	Cancer de la prostate	132
4.2.1	Physiopathologie	132
4.2.2	Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer de la prostate	133
4.2.3	Agressivité et hétérogénéité du cancer de la prostate	133
4.2.4	Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate	135
4.2.4.1	Incidence et mortalité.....	135
4.2.4.2	Prévalence.....	138
4.2.5	Age moyen au diagnostic	139
4.2.6	Facteurs de risque	139
4.2.6.1	Age	140
4.2.6.2	Prédisposition génétique et antécédents familiaux.....	140
4.2.6.3	Origine ethnique	141

4.2.6.4	Facteurs de risque potentiels.....	141
4.3	Caractérisation de la maladie dans les études épidémiologiques explorant la relation causale avec l'exposition aux pesticides.....	143
4.4	Évaluation de la démarche diagnostique du cancer de la prostate dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle.....	144
4.4.1	Circonstances du diagnostic.....	144
4.4.2	Évaluation des examens médicaux visant à diagnostiquer le cancer de la prostate	145
4.4.2.1	Examens cliniques.....	145
4.4.2.1.1	<i>Symptomatologie</i>	145
4.4.2.1.2	<i>Toucher rectal</i>	145
4.4.2.2	Examens complémentaires	146
4.4.2.2.1	<i>Biologie : dosage de PSA sérique total</i>	146
4.4.2.2.2	<i>Imagerie : échographie</i>	148
4.4.2.2.3	<i>Biopsies prostatiques</i>	148
4.4.2.2.4	<i>Biologie : biomarqueurs (hors PSA)</i>	151
4.4.2.2.5	<i>Imagerie : par résonance magnétique multiparamétrique (IRM-mp)</i>	151
4.4.2.2.6	<i>Imagerie : tomodensitométrie / tomographie par émissions de positons</i>	156
4.5	Conclusions.....	157
5	Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides incluant le chlordécone et le cancer de la prostate	158
5.1	Rappel méthodologique.....	158
5.2	Étape I : Formulation de la question en lien avec la relation causale étudiée.....	159
5.3	Étape II : Analyse des revues institutionnelles et systématiques	159
5.3.1	Revue institutionnelles : analyse de la validité et résultats.....	160
5.3.2	Revue systématiques et méta-analyses : analyse de la validité et résultats.....	165
5.3.3	Niveau de preuve à l'issue de l'étape II.....	166
5.4	Étape IIIa : Analyse des publications originales chez l'humain depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019	168
5.4.1	Identification des publications originales depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019.....	168
5.4.2	Analyse de la validité des publications originales épidémiologiques	169
5.4.3	Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIa	172
5.5	Étape IIIb : Analyse des publications originales chez l'animal et études mécanistiques depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019.....	174
5.5.1	Conclusion de l'expertise collective de l'Inserm 2013 et de sa mise à jour de 2019 sur les données toxicologiques et mécanistiques	174
5.5.2	Recherche et sélection des études toxicologiques et mécanistiques	175
5.5.3	Description de la méthode d'évaluation du poids des preuves toxicologiques et mécanistiques.....	176
5.5.4	Analyse des publications toxicologiques et mécanistiques depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019.....	178
5.5.5	Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIb	191
5.6	Conclusions : niveau de preuves à l'issue de l'étape III.....	192
5.7	Étape IV : Extraction des informations complémentaires	193

5.8	Étape V : Synthèse - expression des conclusions et informations complémentaires	198
5.9	Conclusions	204
6	Exploration des dynamiques de sous reconnaissance en maladie professionnelle.....	205
6.1	Conclusions	215
7	Incertitudes.....	217
8	Recommandations	219
8.1	Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone.....	219
8.2	Désignation du cancer de la prostate.....	219
8.3	Expositions professionnelles aux pesticides.....	219
8.4	Délai de prise en charge	220
8.5	Autres recommandations	220
9	Conclusions du groupe de travail.....	222
10	Bibliographie.....	225
	ANNEXES.....	240

Sigles et abréviations

AEU	Association européenne d'urologie
AFU	Association française d'urologie
AFSSET	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AHS	Agricultural health study
AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
APV	Autorisation provisoire de vente
AASQA	Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air
ATSDR	Agency for toxic substances and disease registry
AT-MP	Accidents du travail-maladies professionnelles
CaP	Cancer de la prostate
CARSAT	Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail
CIM	Classification internationale des maladies
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLD	Chlordécone
CMR	Causal mortality ratio
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNEP	Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant
CNRACL	Caisse nationale de retraites des agents des collectivités locales
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CRAMIF	Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile-de-France
CRRMP	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
CSS	Code de la sécurité sociale
DARES	Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques
DIRECCTE	Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi
DROM	Département et région d'outre-mer
DRT	Direction des relations au travail
EPP	Évaluation du poids des preuves
FR	France
GISCOP	Groupement d'intérêt scientifique sur les cancers d'origine professionnelle
GT	Groupe de travail
INCA	Institut national du cancer

INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
ISUP	International Society of Urological Pathology
MCE	Matrice cultures-expositions
MCP	Maladie à caractère professionnel
MEE	Matrice emplois-expositions
MP	Maladie professionnelle
MSA	Mutualité sociale agricole
NAF	Nomenclature d'activités française
NIOSH	Institut national pour la sécurité et la santé au travail américain (National institute for occupational safety and health)
NODU	Nombre de doses unités
NOS	Newcastle Ottawa scale
NTP	National toxicology program
OHAT	Office of health assessment and translation
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORS	Observatoire régional de santé
PCS	Professions et catégories socioprofessionnelles
POP	Polluants organiques persistants
PSA	Prostate Specific Antigen, soit antigène spécifique de la prostate
RNV3P	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
RA	Régime agricole
RG	Régime général
RSI	Régime social des indépendants (dissout en 2018 et remplacé par la SS/ (sécurité sociale des indépendants))
SPF	Santé publique france
SST	Services de santé au travail
SUMER	Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels
TMP	Tableau de maladie professionnelle
TR	Toucher rectal
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VPN	Valeur prédictive négative
WRCF	World cancer research fund international

Liste des tableaux

Tableau 1 : TMP faisant explicitement mention des pesticides (Régime agricole).....	23
Tableau 2 : TMP concernant des produits ayant un lien direct avec les pesticides (susceptibles d'entrer dans leur composition) et leurs équivalents dans le régime général (Régime agricole).....	23
Tableau 3 : TMP concernant des produits ayant un lien indirect avec les pesticides et leurs équivalents dans le régime général (Régime agricole).....	24
Tableau 4 : TMP intégrant des substances pouvant entrer dans la composition des pesticides (Régime général).....	25
Tableau 5 - Nombre des pesticides retrouvés dans les cheveux selon leur catégorie d'usage	43
Tableau 6 - Expositions et co-expositions des travailleurs de la cohorte AGRICAN aux carbamates à usages herbicide et fongicide, à l'inclusion 2005-2007	46
Tableau 7 - Expositions aux pesticides des sujets de la cohorte AGRICAN sur au moins une des 11 cultures ciblées à l'inclusion	55
Tableau 8 - Expositions aux pesticides des sujets de la cohorte d'AGRICAN sur au moins un des 5 élevages ciblés à l'inclusion.....	56
Tableau 9 - Expositions directes ou indirectes aux pesticides des sujets de la cohorte pour les 11 cultures investiguées, d'après les données du questionnaire d'inclusion.	57
Tableau 10 - Expositions directes aux pesticides des sujets d'AGRICAN pour les 5 élevages investigués, d'après les données du questionnaire d'inclusion dans la cohorte.	58
Tableau 11 - Articles scientifiques retenus concernant les expositions des travailleurs de secteurs non agricoles.....	71
Tableau 12 : Exemples d'emplois de secteurs non agricoles identifiés comme exposant aux pesticides par la matrice Matgéné-Pesticides	76
Tableau 13 : Secteurs d'activités non agricoles et tâches associées susceptibles d'exposer aux pesticides identifiés à partir de la base COLCHIC	80
Tableau 14 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux fongicides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017	100
Tableau 15 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux herbicides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017	102
Tableau 16 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement à certains insecticides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017.....	103
Tableau 17 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement à la catégorie « autres pesticides » selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017	104
Tableau 18 - Identification et propriétés physico-chimiques du chlordécone	107
Tableau 19 - Composition des spécialités à base de chlordécone ayant été autorisées en France..	110
Tableau 20 - Gamme des concentrations de chlordécone dans le sang total et concentration moyenne mesurées pour différents groupes de sujets aux États-Unis (Cannon et al., 1978).....	119
Tableau 21 - Description des usages et périodes d'utilisation du DDT, de la dieldrine, du chlordane et de l'HCH (insecticides organochlorés)	124
Tableau 22 - Description des usages et périodes d'utilisation du coumaphos, fonofos, terbufos et malathion (insecticides organophosphorés)	126

Tableau 23 - Description des usages et périodes d'utilisation du butylate et du carbofuran (carbamates)	127
Tableau 24 - Description des usages et périodes d'utilisation de la perméthrine (insecticide pyréthriinoïde).....	127
Tableau 25 - Grades histopronostiques de la classification ISUP actualisée en 2014.....	134
Tableau 26 - Indicateurs d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en 2015 en France métropolitaine et intervalle de confiance à 95 % (taux pour 100 000 personnes-années, source : Defossez et al., 2019)	135
Tableau 27 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate (pour 100 000 personnes-années) et nombre de cas et de décès par cancer de la prostate par classe d'âge en France métropolitaine, en 2015.....	136
Tableau 28 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine selon l'année et par âge.....	137
Tableau 29 - Nombre de cas de cancer de la prostate selon l'âge et prévalence totale en 2008 en France métropolitaine.....	139
Tableau 30 - Risque de CaP en fonction de faibles taux de PSA ((Thompson et al. 2004) cité dans (Mottet et al. 2020))	147
Tableau 31 - Indications d'une deuxième série de biopsie en fonction du résultat de la première série.....	149
Tableau 32 - Score PI-RADS V2 et risque associé de cancer de la prostate.....	154
Tableau 33 : Formulation de la question causale étudiée selon les PECOTS	159
Tableau 34 : Niveaux de preuves définis par l'expertise collective Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019, pour la présomption d'un lien avec la survenue d'un cancer de la prostate	162
Tableau 35 : Revues institutionnelles sur l'exposition au chlordécone et ses effets sur la santé.....	163
Tableau 36 : Description des publications originales en épidémiologie depuis l'expertise Inserm 2019, retenues pour l'évaluation du poids des preuves à l'issue de l'étape IIIa	170
Tableau 37 : Synthèse des effets observés en lien ou non avec le processus de cancérogenèse prostatique provenant des publications scientifiques de 2018 à novembre 2020.....	189
Tableau 38 : Niveaux de preuves définis par l'expertise collective Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019, pour la présomption d'un lien avec la survenue d'un cancer de la prostate	199
Tableau 39 : Nombre de cas de cancer attribués à des pesticides en France (2015) (Source : Marant Micallef et al. (2019))	207

Liste des figures

Figure 1 : Les actifs agricoles selon leur statut et/ou secteur d'activité au 01/01/2019 (Source : Les chiffres utiles de la MSA, éd. 2020).....	31
Figure 2 : La population protégée en maladie selon le statut au régime agricole (au 1/01/2019) (Source : Les chiffres utiles de la MSA, éd. 2020)	32
Figure 3 - Diagramme de flux PRISMA adapté à la recherche des expositions professionnelles des travailleurs agricoles aux pesticides	40
Figure 4 : Nombre de travailleurs agricoles exposés au cours de leur vie à certaines substances actives d'intérêt et pourcentage d'utilisation par type de culture, AGRICAN (N = 149 810)	48
Figure 5- Diagramme de flux PRISMA adapté à la recherche des expositions professionnelles aux pesticides de travailleurs de secteurs non agricoles	59
Figure 6 - Probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 et 1993), parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières de Martinique et de Guadeloupe (Source : SPF).	118
Figure 7 - Probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 - 1993) parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières de Martinique et de Guadeloupe exerçant dans : a) des exploitations utilisant des insecticides (en bleu) et b) des exploitations utilisant des insecticides organochlorés (en orange) (Source : SPF).	118
Figure 8 - Anatomie de l'appareil urogénital masculin et localisation de la prostate (source : https://www.urofrance.org).....	131
Figure 9 - Zones de la prostate (source : https://www.cancer.ca).....	132
Figure 10 - Taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate selon la classe d'âge en France métropolitaine en 2015 (courbe transversale de l'âge) (Defossez et al., 2019)	136
Figure 11 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine selon l'année (taux standardisés monde (TSM) - Échelle logarithmique).....	137
Figure 12 - Incidence du cancer de la prostate dans 13 régions métropolitaines et 3 DROM en 2007-2016 (taux standardisés monde).....	138
Figure 13 : Circonstances d'une démarche diagnostique de cancer de la prostate	144
Figure 14 - Système de grading PI-RADS V2	153
Figure 15 : Stratégie IRM-mp avant biopsie pour la recherche d'un cancer de la prostate significatif, d'après (Rozet et al. 2020)	155
Figure 16 : Démarche en cinq étapes d'évaluation du poids des preuves (Source : Anses, 2020) ...	158
Figure 17: Diagramme de flux PRISMA adapté pour la recherche sur Pesticides	177
Figure 18: Diagramme de flux PRISMA adapté pour la recherche sur le chlordécone	178

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales, l'Inspection générale des finances et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides¹. Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) afin d'actualiser l'expertise collective « Pesticides : effets sur la santé » parue en 2013. Cette expertise synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. Un addendum a été joint à ladite saisine par courrier du 28 septembre 2018 sollicitant une priorisation sur le sujet du chlordécone, pour l'ensemble des expositions et effets possibles.

Par ailleurs, depuis mai 2018, une nouvelle mission « Expertise des Maladies Professionnelles », préalable à l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) a été confiée à l'ANSES. Cette phase d'expertise collective, indépendante et pluridisciplinaire a pour objet de caractériser le lien de causalité entre l'exposition professionnelle à une nuisance et une maladie, d'identifier les travaux et professions exposant à cette nuisance, de caractériser cette maladie et dresser un état des lieux de la reconnaissance de cette maladie en lien avec cette nuisance au titre du système complémentaire. Le transfert de cette mission à l'Agence fait partie des mesures identifiées pour restaurer la capacité des pouvoirs publics à réviser la liste des tableaux de maladies professionnelles en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des pratiques professionnelles. Un groupe de travail « Maladies Professionnelles » (GT MP), constitué suite à un appel à candidatures public, a été créé à cet effet.

Dans ce contexte, l'Agence a été saisie le 26 novembre 2018 par la Direction générale du travail, la Direction de la sécurité sociale et la Direction des affaires financières, sociales et logistiques pour la réalisation de l'expertise suivante : « demande d'expertise sur les pesticides et notamment le chlordécone en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux CRRMP » (voir annexe p. 241).

Cette demande d'expertise complémentaire à celle de l'INSERM permettra aux partenaires sociaux et à l'État de définir, le cas échéant, les modalités de la reconnaissance en maladies

¹ Les pesticides au sens large regroupent les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

professionnelles liées aux pesticides, tant pour le régime agricole que pour le régime général, ou de formuler des recommandations aux CRRMP.

1.2 Objets de la saisine

La saisine citée ci-dessus, fait mention de plusieurs maladies en lien avec l'exposition aux pesticides dont le cancer de la prostate, la maladie de Parkinson et les hémopathies malignes. Le périmètre de ce rapport d'expertise concerne uniquement le cancer de la prostate en lien avec les pesticides en général, avec une attention particulière pour le chlordécone.

La dénomination « pesticides » utilisée pour la réalisation de ces travaux d'expertise comprend les catégories de produits suivants : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain.

Sur la base de la démarche scientifique établie dans le guide méthodologique (Anses 2020b) précédemment réalisé par le GT MP, les objectifs de cette expertise scientifique sont :

- d'élaborer, lorsque c'est nécessaire et en relation avec les organismes concernés, un état des lieux et une analyse des cas de cancer de la prostate en lien avec les pesticides reconnus au titre du système complémentaire (art. L. 461-1 alinéa 7² et R. 461-8 du CSS) (chapitres 2 et 6) ;
- de dresser un état des lieux des expositions professionnelles (secteurs d'activités, professions et/ou travaux voire niveaux d'exposition) présentes et passées aux pesticides et au chlordécone (chapitre 3) ;
- de caractériser le cancer de la prostate aussi précisément que possible et indiquer si les données scientifiques et médicales recueillies permettent de distinguer, le cas échéant, par des examens médicaux pertinents, une étiologie professionnelle d'autres étiologies possibles. D'identifier et analyser les données de mortalité, d'incidence, de prévalence de cancer de la prostate et d'analyser les différents facteurs étiologiques (chapitre 4) ;
- d'évaluer et caractériser le lien de causalité entre l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, et la survenue du cancer de la prostate (chapitre 5).

Ces travaux, à destination des pouvoirs publics, permettront plus largement de contribuer à l'information et au débat public en faisant l'effort d'explicitier et de rendre public les raisonnements sous-tendus.

² Cet alinéa est numéroté 4 au regard de l'article L.461-1 du CSS. L'usage qui est fait de la lecture de cet article de loi est conservé dans le rapport.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Le GT MP est constitué de 22 experts³ issus de différentes disciplines : épidémiologie, médecine, expologie, ergonomie, droit et sociologie. Il s'est réuni 17 fois depuis le 11 mars 2019, date de la première réunion du GT afin de débattre, organiser et réaliser le guide méthodologique ainsi que ce premier travail d'expertise relatif aux pesticides et au cancer de la prostate.

Ce GT est rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) en charge de l'évaluation des risques liés aux milieux aériens de l'Anses.

L'instruction de cette saisine est réalisée selon quatre axes de travail non exclusifs qui sont développés dans les chapitres suivants :

- un axe de travail « Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte historique et institutionnelle » proposant de retracer les discussions autour des enjeux de la reconnaissance médico-administrative des maladies liées aux pesticides, un état des lieux de la reconnaissance du cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides et enfin, en dernière partie du rapport, une exploration de la dynamique générale de sous-déclaration, voire de sous-reconnaissance associée à cette maladie et cette exposition.
- un axe de travail « Expositions » dont l'objectif est de faire un état des lieux des données d'expositions professionnelles en vue d'identifier les secteurs, professions et/ou travaux exposant aux pesticides et de caractériser l'exposition professionnelle associée ;
- un axe de travail « Désignation de la maladie » permettant de proposer des recommandations en vue de désigner la maladie dans le cadre de l'éventuelle création d'un tableau de maladie professionnelle ainsi que d'apporter des éléments descriptifs complémentaires ;
- un axe de travail « Poids des preuves » dont l'objectif est d'évaluer les preuves scientifiques en faveur de l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides en général et au chlordécone en particulier et la survenue du cancer de la prostate.

Les travaux d'expertise du GT MP ont été soumis régulièrement au CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » en 2020 (8 octobre, 24 novembre, 7 décembre, 17 décembre) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le GT MP tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

³ Un expert a démissionné en date du 24 septembre 2020, faute de disponibilité.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet unique DPI-Santé, mis en œuvre par le Ministère de la Santé (<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>).

2 Reconnaissance en maladie professionnelle : mise en contexte institutionnelle et médico-administrative

Comme il est prévu dans le guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles (TMP), ou de recommandations aux CRRMP (Anses 2020b), toute instruction de saisine spécifique nécessite un travail de contextualisation et un bilan de la reconnaissance en MP.

A cet égard, il s'agit de renseigner le contexte institutionnel de la présente saisine (soit le cancer de la prostate issu d'une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone) et, en particulier de faire un état de l'éventuelle reconnaissance en maladie professionnelle du couple nuisance/substance concerné.

Pour ce faire, des données issues d'institutions publiques et d'organismes privés⁴ ont été mobilisées.

Ces différentes données sont mobilisées pour renseigner les deux premiers axes prévus par la grille d'analyse présentée dans le rapport méthodologique : une mise en contexte des discussions ainsi qu'un état de la déclaration et reconnaissance en MP.

En France, le cancer de la prostate, associé ou non à une exposition professionnelle aux pesticides, ne figure dans aucun TMP.

Le cancer de la prostate a-t-il fait l'objet de demandes de reconnaissance en maladie professionnelle, du fait d'une exposition à des pesticides, dont le chlordécone, au titre de l'alinéa 7 dans le cadre du régime général ou du régime agricole ?

- *Si oui, quels ont été les évolutions et principaux points de discussion de ces demandes dans les motivations des CRRMP ?*
- *Y a-t-il eu des négociations dans le passé visant à créer un ou des tableaux, et lesquelles ?*
- *Par ailleurs, le cancer de la prostate fait-il l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle via d'autres tableaux non directement liés aux pesticides ?*

En ce qui concerne les pesticides, des TMP des régimes agricole (Tableau 1, Tableau 2, Tableau 3) et général (Tableau 4) concernent d'autres maladies que le cancer de la prostate. Ils peuvent faire référence à des expositions à des pesticides *ou* à des substances pouvant entrer dans la composition des pesticides. Ces expositions peuvent concerner la fabrication et/ou l'usage de ces produits et substances (Anses 2016b; CNAM 2019).

⁴ Des fiches décrivant les données de ces organismes, leurs applications à la présente saisine et les questions qu'elles soulèvent ont été annexées au présent rapport, voir annexe p.245.

Tableau 1 : TMP faisant explicitement mention des pesticides (Régime agricole)

N° TMP	Substances	Type de MP renseigné dans le TMP
58	pesticides	Maladie de Parkinson
59	pesticides	Lymphomes malins non hodgkiniens

Tableau 2 : TMP concernant des produits ayant un lien direct avec les pesticides (susceptibles d'entrer dans leur composition) et leurs équivalents dans le régime général (Régime agricole)

N° TMP	Substances	Type de MP renseigné dans le TMP	MP en lien avec une exposition aux pesticides identifiées par (ANSES, 2016)		Equivalents RG
			MP aiguës	MP chroniques	
8	sulfocarbonate	Sulfocarbonisme			22
10	Arsenic et composés minéraux		irritation, intoxication aiguë, intoxication subaiguë	Intoxications chroniques	20, 20bis
11	phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organo-phosphorés anticholinestérasiques, ainsi que par les phosphoramides anticholinestérasiques et les carbamates anticholinestérasiques.		troubles digestifs, respiratoires, nerveux, généraux et vasculaires, syndrome biologique caractérisé par un abaissement significatif de l'acétylcholinestérase des globules rouges		34
13	dérivés nitrés du phénol (dinitrophénols, dinitroorthocrésol, dinoseb, dinoterbe, leurs homologues et leurs sels), par le pentachlorophénol et les pentachlorophénates, et par les dérivés halogénés de l'hydroxybenzonnitrile (bromoxynil, ioxynil).		effets irritatifs, intoxication suraiguë avec hyperthermie, intoxication aiguë ou subaiguë avec asthénie, amaigrissement rapide, hypersudation suivie d'hyperthermie avec gêne respiratoire, manifestations digestives (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées) associées à la présence du toxique ou de ses métabolites dans le sang et les urines		14
13bis	préparations associant pentachlorophénol (ou pentachlorophénates) avec du lindane.		troubles encéphalo-médullaires, tremblements intentionnels,		14

23	bromure de méthyle	intoxication	myoclonies, crises épileptiformes, ataxies, aphasie et dysarthrie, accès confusionnels, anxiété pantophobique, dépression mélancolique, troubles oculaires, amaurose ou amblyopie, diplopie, troubles auriculaires, hyperacousie, vertiges et troubles labyrinthiques, accidents aigus (en dehors des cas considérés comme accidents du travail), crises épileptiques, coma		26
28	aldéhyde formique et ses polymères		dermatites irritatives, lésions eczématiformes, rhinite, asthme ou dyspnée asthmatiforme		43
28bis	aldéhyde formique et ses polymères	cancers		carcinome du nasopharynx	43bis

Tableau 3 : TMP concernant des produits ayant un lien indirect⁵ avec les pesticides et leurs équivalents dans le régime général (Régime agricole)

N° TMP	Substances	Type de MP renseigné	Equivalents RG
12	Mercure et ses composés		2
19	Benzène et produits en contenant	hémopathies	4
19bis	Benzène, toluène, xylènes	Affections gastro intestinales	4bis
21	dérivés halogénés suivants des hydrocarbures aliphatiques halogénés énumérés ci-après : dibromométhane, dichlorométhane ; bromochlorométhane, diiodométhane, trichlorométhane ; tribromométhane ; triiodométhane ; tétrachlorométhane, tétrabromométhane ;		11 et 12

⁵ Par exemple, une substance utilisée en adjuvant dans la composition de pesticides.

	<p>chloroéthane ; 1,1-dichloroéthane ; 1,2-dichloroéthane ; 1,2-dibromoéthane ;</p> <p>1,1,1-trichloroéthane ; 1,1,2-trichloroéthane ; 1,1,2,2-tétrabromoéthane ; 1,1,2,2-</p> <p>tétrachloroéthane, pentachloroéthane ; 1-bromopropane ; 2-bromopropane ; 1,2-</p> <p>dichloropropane ; trichloroéthylène ; tétrachloroéthylène ; dichloroacétylène ;</p> <p>trichlorofluorométhane ; 1,1,2,2-tétrachloro - 1,2-difluoroéthane ; 1,1,1,2-</p> <p>tétrachloro-2,2-difluoroéthane ; 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane ; 1,1,1-</p> <p>trichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane ; 1,2-dichloro-</p> <p>1,1-difluoroéthane ; 1,1-dichloro-1-fluoroéthane</p>		
48	<p>solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leur mélanges, hydrocarbures halogénés liquides, dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques, alcools, glycols, éthers de glycols, cétones, aldéhydes, éthers aliphatiques et cycliques (dont la tétrahydrofurane), esters, diméthylformamide et diméthylacétamide, acétonitrile et propionitrile, pyridine, diméthylsulfoxyde.</p>		84

Tableau 4 : TMP intégrant des substances pouvant entrer dans la composition des pesticides (Régime général)

N° TMP	Substances	Type de MP renseigné
2	Mercure et composés	
4	Benzène et produits en contenant	hémopathies
4bis	Benzène, toluène, xylènes	Affections gastro intestinales
5	Phosphore, sesquisulfure de phosphore	
9	Dérivés halogénés des hydrocarbures aromatiques	
11	Tétrachlorure de carbone	intoxication
12	Hydrocarbures aliphatiques halogénés	
13	Dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzéniques	intoxication
14	Dérivés nitrés du phénol, pentachlorophénol, pentachlorophénates, dérivés halogénés de l'hydrobenzotrile	

N° TMP	Substances	Type de MP renseigné
15	Amines aromatiques , leurs sels et dérivés	
15bis	Amines aromatiques , leurs sels et dérivés	allergies
15ter	Amines aromatiques , leurs sels, N-nitrosodibutylamine et dérivés	Lésions de la vessie
20	Arsenic et composés minéraux	
20 bis	Poussières et vapeurs arsenicales	Cancer bronchique primitif
22	sulfocarbonate	sulfocarbonisme
26	Bromure de méthyle	intoxication
34	Phosphates, pyrophosphates, thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcolaryle et autres organophosphorés anticholinéstatiques, phosphoramides et carbamates anticholinéstatiques	
43	Aldéhyde formique et ses polymères	
43bis	Aldéhyde formique	cancers
49	Amines aliphatiques, alicycliques ou éthanolamines	Affections cutanées
49bis	Amines aliphatiques, éthanolamines ou isophoronédiamine	Affections respiratoires
50	phénylhydrazine	
65		Eczéma allergique
66		Rhinites et asthmes
74	Furfural, alcool furfurylique	
75	Sélénium et dérivés minéraux	
84	Solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leur mélanges, hydrocarbures halogénés liquides, dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques, alcools, glycols, éthers de glycols, cétones,aldéhydes, éthers aliphatiques et cycliques (dont la tétrahydrofurane), esters, diméthylformamide et diméthylacétamide, acétonitrile et propionitrile, pyridine, diméthylsulfoxyde.	

Plusieurs facteurs ont appuyé la création des tableaux 58⁶ et 59 du RA, qui peuvent permettre la reconnaissance du caractère professionnel de maladies en lien avec des expositions aux pesticides en général (et non pas certaines substances). Cette création s'est appuyée sur la disponibilité croissante, ces vingt dernières années, de données épidémiologiques permettant d'objectiver de manière plus précise les effets des pesticides sur la santé (Dedieu 2020). Elle est également issue de mobilisations sociales et institutionnelles ayant permis l'inscription des pesticides à l'agenda politique. Cette inscription s'est notamment traduite par la création, *via*

⁶ Modifié en septembre 2020 afin d'allonger le délai de prise en charge de la maladie de Parkinson.

la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, d'un fonds d'indemnisation des victimes de pesticides. Le décret n° 2020-1463 du 27 novembre 2020 vient conforter cette création. Son ambition au-delà de la prise en charge des enfants exposés durant la période prénatale et des retraités exploitants agricoles, est d'indemniser les personnes exposées aux pesticides du fait de leur activité professionnelle, quel que soit leur régime de sécurité sociale (régime général ou régime agricole). Le fonds assurera la centralisation de l'instruction des demandes d'indemnisation. Il convient de noter que les victimes de pesticides restent soumises au régime juridique des maladies professionnelles. Autrement dit, elles doivent se prévaloir, soit d'un tableau de MP relatif aux pesticides, soit de la procédure de reconnaissance complémentaire *via* un comité de reconnaissance des MP *ad hoc* créé par l'article R. 723-24-15 du Code rural. L'accroissement du nombre de tableaux de MP en lien avec des pesticides va conforter la mission du fonds.

La saisine de l'Anses concernant l'éventuelle création d'un tableau spécifique sur le cancer de la prostate est, elle aussi, le produit d'une double dynamique politique et scientifique. Récemment, divers rapports publics ont pointé la nécessité d'explorer la question de reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de la prostate. La mission d'inspection quant à la création d'un fonds d'indemnisation des victimes de produits phytopharmaceutiques évoquait déjà en 2018, sur la base des connaissances scientifiques, la possibilité d'accorder un statut de victime indemnisable à tout agriculteur ayant utilisé des pesticides et malade d'un cancer de la prostate, en renvoyant aux avis d'experts la création d'un TMP pour la reconnaissance du cancer de la prostate associé à l'exposition aux pesticides (Desprot 2018). Dans ces rapports, il est souvent mentionné la nécessité de porter une attention toute particulière à l'exploration de la reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de la prostate associé à une exposition au chlordécone.

Qualifiée par de nombreux acteurs de « scandale de santé publique », la question de la commercialisation du chlordécone et de ses effets sanitaires et environnementaux fait l'objet d'une attention publique croissante ces vingt dernières années. Le chlordécone est une substance utilisée dans les Antilles françaises comme insecticide dans les bananeraies jusqu'à son interdiction en 1993, après évaluation de son caractère persistant dans l'environnement et « relativement toxique » par la Commission d'étude de la toxicité. Cette interdiction a été formalisée en France quinze ans après celle établie aux États-Unis et après différentes études scientifiques relatives au caractère polluant et rémanent du chlordécone. En 1975, un incident a lieu dans une usine d'Hopewell synthétisant cette molécule aux États-Unis, entraînant des troubles neurologiques chez les employés de cette usine et la pollution des eaux. Cette catastrophe sera suivie de nombreuses analyses épidémiologiques et toxicologiques, jusqu'à son interdiction par l'agence américaine de protection de l'environnement (Environmental Protection Agency – EPA), faisant part des risques pour la santé humaine et l'environnement liés à l'exposition au chlordécone. Aux Antilles, des alertes sont lancées par les services déconcentrés sanitaires suite à la détection de chlordécone dans les eaux à la fin des années 1990. Elles sont suivies d'études et de prélèvements aux niveaux des sols et de l'alimentation, comme d'études et mission d'inspection quant aux impacts sanitaires des pesticides, soulignant « une situation de risque grave » (Joly 2010). Dans les années 2000, des mobilisations sociales locales et nationales, la mise en place d'initiatives et de planifications publiques *ad hoc*, une nouvelle publication scientifique sur le lien entre chlordécone et cancer de la prostate, ont accéléré la visibilité du chlordécone et sa

compréhension en problème environnemental, sanitaire et politique (Torny 2009; Joly 2010; Fintz 2010; Ferdinand 2015)⁷.

La dernière évaluation du Plan Chlordécone n°3⁸ incite en particulier à la finalisation des « procédures en vue de l'inscription du cancer de la prostate au tableau des maladies professionnelles » (Branchu 2020).

Quelles sont les données chiffrées disponibles portant sur la reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone ?

- *Nombre de demandes de maladie professionnelle déposées - et évolution temporelle,*
- *Distribution des demandes de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) et secteur d'activité),*
- *Nombre de demandes de maladie professionnelle acceptées/refusées,*
- *Distribution des acceptations/refus de reconnaissance en fonction de grands critères socio-économiques (géographie ; sexe ; âge ; PCS et secteur d'activité),*
- *Motifs opposés par les caisses ou les CRRMP pour le refus de la prise en charge (si accès aux données).*

Il n'est pas aisé d'avoir des chiffres précis et complets pour objectiver la reconnaissance des maladies professionnelles. Cette difficulté s'aiguise dans le cas des travailleurs exposés aux pesticides. Effectivement, ceux-ci relèvent d'une diversité d'emplois comme de régimes de protection sociale, diversité nécessitant de rassembler des données disparates et éclatées (Anses 2016b). Les données médico-administratives sont, en effet, fournies par des organismes de sécurité sociale qui peuvent avoir des règles de traitement des données hétérogènes et pas toujours explicites (compilation, centralisation, etc.), données qui sont parfois lacunaires et limitées. Elles peuvent, par exemple, reposer sur des estimations et elles ne contiennent que très peu d'éléments socioéconomiques sur les demandeurs. Quand les données sur l'âge sont incomplètes ou non nécessairement pertinentes en milieu agricole, on ne sait pas si les malades faisant une demande de reconnaissance en MP sont toujours en activité ou non. Les secrets médicaux et statistiques peuvent également réduire la publicité et la précision des données. Les données ici présentées concernent le régime général (2014-2018) et le régime agricole (2011-2018). Elles sont fournies par les caisses d'assurance-maladie de ces deux régimes (Caisse nationale d'assurance maladie - CNAM et Mutualité sociale agricole - MSA), relayant les informations remontant des CRRMP. Plusieurs entrées de décompte ont dû être retenues :

⁷ Voir aussi [https://www.actu-environnement.com/ae/news/chlordecone-rapport-inra-anses_ministere-agriculture10887.php4#:~:text=La%20commission%20d'%C3%A9tude%20de%20la%20toxicit%C3%A9%20s'est,et%20"relativement%20toxique"](https://www.actu-environnement.com/ae/news/chlordecone-rapport-inra-anses_ministere-agriculture10887.php4#:~:text=La%20commission%20d'%C3%A9tude%20de%20la%20toxicit%C3%A9%20s'est,et%20). Consulté le 29/10/2020.

⁸ Cette politique publique pluriannuelle vise à organiser l'action publique relative aux contaminations par le chlordécone. Elle rassemble des initiatives de surveillance, connaissance, protection et accompagnement des populations exposées à ce polluant persistant.

- une entrée croisant pathologie (cancer de la prostate, autres MP) et exposition (pesticides ou substances pouvant se retrouver dans la composition de pesticides) pour les deux régimes,
- et une entrée par pathologie (cancers) et par exposition (pesticides) pour le régime agricole.

Il faut signaler que nous avons interrogé le Fonds National de Prévention de la Caisse nationale de retraites des agents des collectivités locales (CNRACL) qui recense notamment les données de sinistralité AT/MP pour la fonction publique territoriale afin de savoir s'ils disposaient de données concernant le couple pesticides/cancer de la prostate. Cependant, il nous a été indiqué que, compte tenu des performances de leur base de données, de la réglementation et des justificatifs utilisés, ils ne disposaient pas de données suffisamment détaillées et qu'ils ne pouvaient ainsi pas satisfaire notre demande. Des références issues de la littérature grise ont été également mobilisées.

Données de reconnaissance au titre du régime général.

Les CRRMP reçoivent plusieurs milliers de demandes de reconnaissance en MP par an (21 570 en 2019 pour le RG)⁹. Parmi celles-ci, une minorité concerne les tumeurs malignes et une part infirme concerne les cancers de la prostate.

Cancer de la prostate et pesticides (Données CNAM 2014-2018)

Les données suivantes ont été fournies par la CNAM. Elles concernent le régime général sur la période 2014-2018.

Sur cette période, 51 demandes de reconnaissance en maladie professionnelle de cancer de la prostate ont été examinées en CRRMP. Elles ont toutes été refusées.

Sur ces 51 demandes de reconnaissance, 27 demandes sont liées à des pesticides ou des substances pouvant entrer dans la composition des pesticides. Parmi ces 27 demandes :

- 3 datant de 2015 et 2016 concernent des patients atteints de cancer de la prostate associés aux agents causaux¹⁰ labellisés comme suit : « pesticides organophosphorés », « pesticides organophosphorés/fongicides » et « pesticides/produits phytopharmaceutiques ». Ces trois demandes ont été faites par un agent de maintenance dans une entreprise de stockage et distribution de céréales traitées aux pesticides, un docker, un vendeur de produits phytopharmaceutiques. Le premier avait 62 ans, l'âge des

⁹ CNAM, 2020. <https://www.asso-henri-pezerat.org/wp-content/uploads/2020/10/CRRMP-2019.pdf>.

¹⁰ Item entre autres renseigné dans les dossiers de demande de reconnaissance en MP et retranscrit non systématiquement dans les données envoyées par la CNAM.

autres demandeurs n'est pas renseigné. Ces demandes ont été instruites par la voie du CRRMP. Nous avons peu d'informations sur les motifs¹¹ de refus.

- 13 autres demandes renvoient à des agents causaux relevant de substances pouvant *éventuellement* se retrouver dans la composition de pesticides et qui, dans les cas présentés, semblent avoir été présents dans d'autres types de produits et dans le cadre d'activités non agricoles (Anses 2016b; CNAM 2019) :
 - o 1 demande faite par un opérateur de fabrication, exposé au mercure/trichloréthylène, mais également benzène et dérivés, chloroéthane et dérivés, lindane, tétrachlorure de carbone¹² ;
 - o 2 demandes faites par un tôlier/peintre et un agent d'entretien, exposés au trichloréthylène ;
 - o 1 demande faite par un coordinateur chimiste exposé au dichloroéthane ;
 - o 1 demande faite par un ensacheur exposé à de l'amine aromatique et dérivés ;
 - o 6 demandes, issues d'un conducteur de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc, d'un technicien de laboratoire médical, d'un mécanicien/réparateur de machines à moteur, d'un régléur et conducteur de machines-outils, d'un chauffeur de machine à vapeur et chaudière, d'un technicien/préparateur en pharmacie, tous exposés à des nitrosamines aliphatiques ;
 - o 2 demandes faites par un électricien dans une manufacture de pneus et un mécanicien de poids lourds exposés à des solvants organiques.

Les données transmises par la CNAM ne mentionnent pas d'agent causal pour 11 demandes. Parmi celles-ci, deux sont faites par des travailleurs du secteur chimique, sans que l'on sache s'ils ont été exposés à des pesticides ou à des substances pouvant les composer.

Données de reconnaissance au titre du régime agricole

Au 1^{er} janvier 2019, 1,2 million d'emplois (hors travail occasionnel) relevait en France métropolitaine du régime agricole. 40 % sont des emplois non-salariés, et donc 60 % des

¹¹ Les éléments pris en compte pour motiver les avis des CRRMP relèvent d'éléments administratifs et médicaux fournis par les demandeurs, des informations relatives à la carrière et/ou au poste de travail des demandeurs, ponctuellement à la littérature scientifique disponible.

¹² Ces substances étant renseignées dans la retranscription des avis des CRRMP faite par la CNAM.

emplois salariés (Figure 1). Les salariés agricoles recensés par la MSA sont principalement des hommes, jeunes¹³.

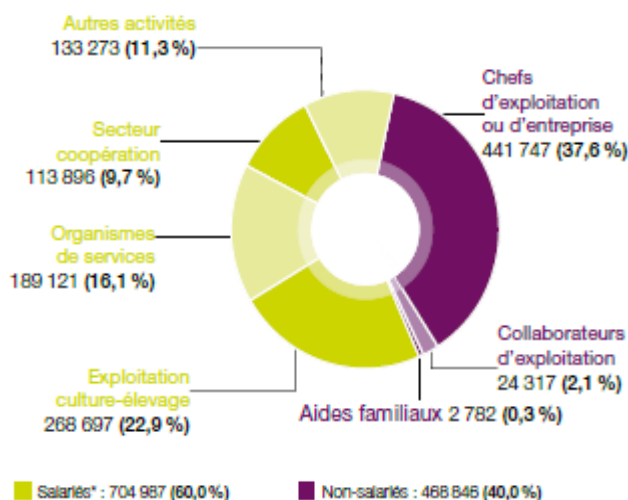


Figure 1 : Les actifs agricoles selon leur statut et/ou secteur d'activité au 01/01/2019 (Source : Les chiffres utiles de la MSA, éd. 2020)

Le nombre d'actifs non-salariés (dont des chefs d'exploitation) continue de diminuer depuis une trentaine d'années, quoique plus modestement depuis 2011. De manière générale, depuis le début des années 2000, l'emploi salarié agricole se maintient entre 600 000 et plus de 700 000 emplois comme actuellement, malgré des baisses entre 2008 et 2012, 2015 et 2018.

Au 1^{er} janvier 2019, 6 millions de personnes (ayants droit, retraités, doubles comptes inclus) relevaient du régime agricole¹⁴, dont 2 millions relevaient du régime des non-salariés agricoles et 4 millions du régime des salariés agricoles - 490 000 retraités pouvant bénéficier de ces deux régimes.

Sur les 6 millions d'affiliés au régime agricole, 3,2 millions sont dits « protégés en maladie », soit sont susceptibles d'obtenir un remboursement au titre d'une prestation maladie. 41 % d'entre eux relèvent du régime des non-salariés agricoles et 59 % du régime des salariés agricoles. Sur ces 3,2 millions de personnes, le nombre d'ouvrants droit s'élève à environ 2,5 millions de personnes. 46,3 % sont des actifs et 32,3 % des retraités (Figure 2).

¹³ Les chiffres utiles de la MSA, édition 2020.

¹⁴ Percevant au moins une prestation au titre du régime agricole.

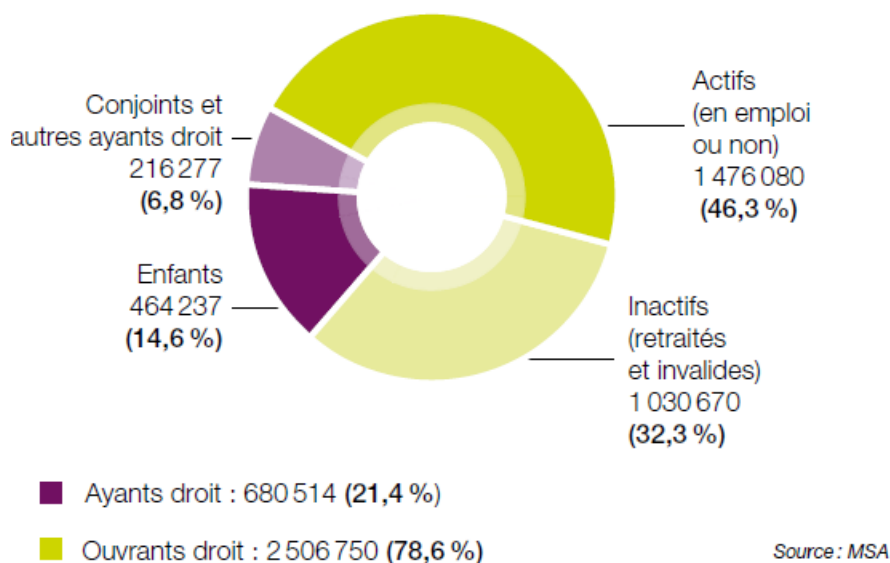


Figure 2 : La population protégée en maladie selon le statut au régime agricole (au 1/01/2019)
(Source : Les chiffres utiles de la MSA, éd. 2020)

En métropole, 1,8 millions de salariés agricoles et plus de 525 000 non-salariés agricoles sont protégés contre le risque d'accidents du travail et de maladies professionnelles (AT/MP). En 2019, 5 011 déclarations de MP ont été faites par des salariés agricoles (soit 7 % des déclarations d'AT/MP faites par les salariés agricoles), et 1 943 par des non-salariés agricoles (soit 10 % des déclarations d'AT/MP faites par les non-salariés agricoles)¹⁵.

a) Cancer de la prostate et pesticides (Données CNAM 2011-2018)

Les données suivantes ont été fournies par la CNAM¹⁶ et concernent le régime agricole et la période 2011-2018.

Sur cette période, ont été examinées en CRRMP 12 demandes de reconnaissance en MP relatives au cancer de la prostate associé à des agents causaux labellisés comme suit : « pesticides/produits phytopharmaceutiques » (2 demandes), « fongicides/insecticides » (1 demande), « herbicides » (4 demandes), « pesticides organophosphorés » (3 demandes), « produits phytopharmaceutiques » (2 demandes).

Ces demandes de reconnaissance en MP ont été faites par des hommes dont l'âge n'est pas renseigné à l'exception de deux d'entre eux (68 et 69 ans) ; elles concernaient majoritairement des exploitants agricoles.

¹⁵ Les chiffres utiles de la MSA, édition 2020.

¹⁶ La gestion administrative des données des CRRMP (qui instruisent les dossiers des salariés affiliés du RA et du RG) est assurée par l'échelon régional du service médical de la CNAM.

Cinq avis (4 refus et 1 reconnaissance) ont été motivés, sur la base des enquêtes médicales, des carrières professionnelles et expositions et de la littérature scientifique.

Trois assurés ont vu leur cancer de la prostate reconnu en maladie professionnelle. Sur ces 3 reconnaissances, le seul avis positif motivé reposait sur des certificats et dossiers médicaux, la carrière professionnelle, la liste des produits phytopharmaceutiques utilisés par le demandeur, appuyée d'une analyse bibliographique incluant l'expertise INSERM de 2013.

b) MP et pesticides (Données MSA 2020)

Les données suivantes sont issues du dernier rapport annuel de sinistralité élaboré par la MSA¹⁷. Basés sur des estimations et fourchettes, les chiffres sont ainsi assortis d'expressions telles que « moins de » ou « environ ». Ces données sont à considérer comme non stabilisées.

Entre 2015 et 2019, « moins de » 186 demandes de reconnaissance en MP associées à une exposition aux pesticides ont été « reconnues et indemnisées ». Elles concernaient majoritairement des non-salariés agricoles.

En 2019, 66 demandes de reconnaissance en MP liées à des pesticides ont été reconnues et indemnisées dans le cadre des TMP du régime agricole. Elles concernaient majoritairement des non-salariés agricoles. Sur ces 66 demandes de reconnaissance en MP reconnues et indemnisées, et liées à des pesticides :

- 27 ont été reconnues (sur 39 demandes) dans le cadre de l'alinéa 6 de l'article L.461-1 du CSS¹⁸. En détail, 18 maladies de Parkinson (TMP 58) ont été reconnues en MP (sur 24 demandes). 7 hémopathies malignes (TMP 59) ont été reconnues en MP (sur « moins de » 12 demandes)¹⁹.

En parallèle, 12 demandes de reconnaissance de MP liées à des pesticides faites au titre de l'alinéa précité ont été refusées. Sur ces 12 demandes, 6 relevaient du TMP 58 (les demandes refusées et relevant du TMP 59 ne sont pas connues).

c) Cancers (Données MSA 2020)

Les données suivantes sont issues du dernier rapport annuel de sinistralité élaboré par la MSA, cité précédemment et portent sur la période 2015-2019 (soit une année supplémentaire incluse, par rapport aux données CNAM) ainsi que sur tous les cancers confondus. Pour

¹⁷ CCMSA « Maladies professionnelles 2019 au régime agricole : rapport de sinistralité pour la COSMAP 2020. Éléments des parties II du rapport de sinistralité pour la COSMAP ». Présentation (non publiée).

¹⁸ La maladie est désignée dans un TMP, mais un ou plusieurs critères du tableau sont manquants. La demande de reconnaissance est alors examinée en CRRMP.

¹⁹ Ce qui fait un total de 25 MP ici et non 27, ces deux nombres se retrouvent pourtant dans le rapport MSA.

rappel, les chiffres indiqués ici, présentent les limites citées précédemment et sont donc à considérer comme non stabilisés.

Entre 2015 et 2019, « moins de » 141 cancers, de causes et formes non précisées dans le rapport, ont été reconnus en MP et indemnisés. Ils concernaient majoritairement des non-salariés agricoles.

En 2019, 52 cancers ont été reconnus et indemnisés dans le cadre des TMP du régime agricole. Les informations contenues dans ce rapport n'ont pas permis d'identifier les TMP concernés et par conséquent si des pesticides sont mentionnés.

La même année, au titre de l'alinéa 7 de l'article L.461-1 du CSS²⁰, *i.e.* hors du cadre des TMP, « moins de » 50 demandes de reconnaissance ont concerné des tumeurs à évolution incertaine, *in situ* et malignes - dont on ne sait pas si elles concernaient ou non des pesticides. « Moins d'une » vingtaine de demandes ont été acceptées, « moins d'une » trentaine ont été refusées. Elles ont majoritairement été faites par des non-salariés agricoles.

Le cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone, fait-il l'objet d'une réparation via la procédure de réparation des AT (par exemple, cas des maladies psychiques, indemnisées via les AT) ?

Le cancer de la prostate associé aux pesticides dont le chlordécone n'a pas fait l'objet de reconnaissance en AT à notre connaissance.

Existe-t-il des recommandations particulières (guide CRRMP ; circulaire CNAM, etc.) quant à la reconnaissance en maladie professionnelle via le système complémentaire du cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone ?

Un récent rapport d'un groupe de travail de la COSMAP²¹ conclut qu'il « existe des données scientifiques probantes concernant le lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancer de la prostate (...) aussi bien sur le plan épidémiologique (...) que sur le plan mécanistique ». Ce rapport souligne que le « lien est mis en évidence dans la cohorte française AGRICAN²² qui montre notamment que : il existe une sur-incidence du cancer de la prostate en milieu agricole par rapport à la population générale », que « le risque apparaît plus élevé (...) pour les cultivateurs et les éleveurs » et qu'il « n'existe pas d'autre facteur de risque exogène (...) qui soit établi pour le cancer de la prostate ». Il préconise enfin qu'« afin d'améliorer rapidement la prise en charge des salariés et des non-salariés agricoles malades

²⁰ La maladie n'est pas désignée dans un TMP.

²¹ COSMAP. 2020. Rapport du groupe de travail relatif à la révision ou à la création de TMP portant sur l'utilisation des pesticides. Cancer de la prostate et expositions agricoles. Rapport relatif aux recommandations pour le comité unique de reconnaissance des maladies professionnelles liées aux pesticides (rapport non publié).

²² cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

dont le parcours professionnel retrace une exposition aux pesticides (...), ces données puissent être prises en compte lors de l'examen des demandes de reconnaissance en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 7 pour l'appréciation du lien direct et essentiel avec le travail. »

Le cancer de la prostate fait-il l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle, associé à une exposition à des pesticides dont le chlordécone, dans d'autres pays ?

A l'échelle internationale et selon les informations limitées que le GT a sur les systèmes de reconnaissance des maladies professionnelles à l'étranger, il ne semble pas que le cancer de la prostate associé aux pesticides dont le chlordécone soit inscrit sur une liste de maladies professionnelles indemnifiables ailleurs dans le monde. Eurogip mentionne un cas de cancer de la prostate reconnu comme maladie professionnelle en 2007 en Suède mais l'agent causal retenu n'est pas précisé (EUROGIP 2010). Il faut toutefois souligner qu'aucune recherche systématique n'a été effectuée sur les procédures de reconnaissance en maladie professionnelle des cancers de la prostate à l'étranger et que, en particulier, il n'a pas été analysé l'état de cette reconnaissance dans les systèmes qui ne reposent pas sur des systèmes de tableaux (ex : *toxic tort law*²³ aux États-Unis).

²³ Le *toxic tort* est une action en justice fondée sur l'exposition fautive à une substance chimique dangereuse qui a occasionné un préjudice corporel ou économique. Elle existe tant aux États-Unis qu'en France mais repose sur des mécanismes différents.

3 Expositions professionnelles aux pesticides

Ce chapitre sur les expositions professionnelles aux pesticides est découpé en quatre sections principales :

- un état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole ;
- un état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activité non agricoles ;
- des estimations du nombre et de la proportion de salariés français exposés aux pesticides réparties en différentes catégories fonctionnelles (insecticides, fongicides, herbicides...) d'après les deux dernières enquêtes SUMER ;
- des informations sur les usages, périodes d'autorisation et éventuellement conditions d'exposition professionnelle aux substances actives ayant une présomption de lien avec la survenue du cancer de la prostate, d'après l'expertise collective de l'Inserm de 2013 et sa mise à jour en 2019.

3.1 État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole

En France, les recensements agricoles de 2000 et 2010 estiment le nombre d'actifs agricoles permanents (chefs d'exploitation et co-exploitants, conjoints non co-exploitants actifs sur l'exploitation, autres actifs familiaux, salariés permanents hors famille) à respectivement 1 390 281 et 1 012 750 travailleurs²⁴. Toutefois, ces estimations n'incluent pas les travailleurs non permanents (saisonniers ou occasionnels).

En 2016, 80 % des travailleurs directement employés par les exploitations étaient des salariés agricoles sous statuts précaires (contrat à durée déterminée ou CDD, saisonniers ou non ; apprentis et stagiaires rémunérés), soit 610 000 personnes ayant assuré un volume de travail équivalent à celui des salariés permanents des exploitations. Par ailleurs, le travail est réalisé par une proportion croissante de travailleurs agricoles salariés, par des entités juridiques distinctes de l'exploitation agricole (agences d'intérim, groupements d'employeurs, entreprises de travaux agricoles ou autres prestataires de services - notamment des prestataires de service étrangers dont l'activité repose sur des travailleurs détachés). Cette population de salariés employés par des tiers a été multipliée par 6,5 entre 2002 et 2016, soit près de 200 000 personnes en 2016 dont plus de 20 % ne résident pas de façon permanente en France²⁵.

²⁴ La collecte des déclarations pour le recensement agricole 2020 devrait se dérouler jusqu'en avril 2021 (les données porteront sur environ 450 000 exploitations agricoles, dont 30 000 dans les départements d'Outre-mer). <https://agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/methodon/S-RA%202020/methodon/>, consulté le 4 Janvier 2020.

²⁵ Source : <https://www.inrae.fr/actualites/demographie-exploitations-actifs-agricoles>, consulté le 4 janvier 2020.

3.1.1 Résumé des conclusions relatives aux expositions aux pesticides des travailleurs agricoles du rapport d'expertise de l'Anses (2016)

En 2011, l'Anses s'est autosaisie afin de mener une expertise collective visant à identifier, évaluer et caractériser les expositions à risque aux pesticides des personnes travaillant dans l'agriculture (Anses 2016b).

Une part importante de l'expertise a été consacrée à la recherche de données permettant de documenter les expositions professionnelles aux pesticides dans l'agriculture en France, via la littérature scientifique, diverses sources de la littérature grise ainsi que des articles publiés dans des revues professionnelles. Un appel public à contributions complémentaires avait également été activement et largement diffusé.

Une revue systématique de la littérature scientifique dans le domaine de la métrologie avait été menée. Douze publications pertinentes avaient été retenues parmi les 345 références obtenues (cf. annexe 3 du rapport Anses (Anses 2016b)):

- **9 publications renseignant des données originales d'exposition** (valeurs d'exposition cutanée, respiratoire, environnementale et/ou biologique) à différents pesticides (dithiocarbamates, folpel, arsenic inorganique et ses métabolites méthylés, isoproturon, dicofol, deltaméthrine, sulfate de cuivre et hydroxyde de cuivre, chlorpyrifos (incluant des xylènes et solvants présents dans la formulation)) de personnes travaillant dans les cultures de la vigne, du blé et de l'orge, des serres/jardins (citronniers, haricots) et des noyeraies, et ce, lors de diverses tâches (traitements, réentrées et/ou vendanges). Ces études ont renseigné des données intéressantes sur les niveaux de contamination des travailleurs, voire des données surprenantes lorsqu'il est constaté, par exemple, qu'en viticulture, la contamination journalière médiane peut être plus importante pendant les tâches de réentrée que pendant l'application du produit, ou que des personnes ne portant pas d'équipements de protection individuelle (EPI) peuvent être moins contaminées que certaines qui pouvaient en porter, et ce, pour certaines tâches.
- **3 publications fournissant des informations sur des situations d'exposition** (efficacité des cabines ; tâches de traitement et de réentrée dans la production de tomates sous serre ; et situations d'exposition au chlordécone des travailleurs en Guadeloupe).

Le faible nombre d'études accessibles en France dans ce domaine avait été mis en lumière par cette revue ainsi que le caractère récent des études, le nombre parfois limité d'observations et l'hétérogénéité des protocoles. Ces constats avaient été confirmés par l'analyse de la littérature grise, qui, tout comme la littérature académique, ne renseignait que de façon limitée l'exposition dans le secteur agricole, notamment lors d'activités de réentrée ou de nettoyage et aucunement l'exposition aux biocides et aux antiparasitaires externes à usage vétérinaire.

Une revue systématique des études épidémiologiques françaises portant sur les effets des pesticides avait également été effectuée. De façon globale, ces études renseignaient les contextes d'exposition mais, à l'inverse, ne renseignaient aucune donnée sur les expositions spécifiques à un type de pesticides et/ou à un type d'activités. Il s'est avéré que les questionnaires n'étaient ni standardisés ni validés et n'étaient pas informatifs vis-à-vis de

paramètres susceptibles de faire varier les niveaux d'exposition entre les individus. De plus, les auteurs rapportaient les difficultés rencontrées pour recueillir des informations de manière rétrospective à partir de la mémoire des individus et de l'absence de données archivées pour reconstituer ces informations sur l'exposition. Les types de cultures ou d'élevage, le matériel servant au traitement et les EPI n'étaient qu'exceptionnellement pris en considération et seules les opérations de traitement sur cultures étaient considérées comme exposantes, sans prise en compte d'autres tâches (réentrée, traitement des locaux, des cours/talus/allées, traitement des animaux d'élevage...). L'approche épidémiologique n'a pas permis de renseigner de données précises sur les expositions aux pesticides, classant le plus souvent les individus à l'aide d'informations indirectes. Néanmoins, les résultats disponibles avaient confirmé la légitimité des questionnements sur les risques spécifiques encourus par les personnes travaillant dans l'agriculture et la nécessité de mieux documenter les situations d'exposition en situation réelle (type de matériel, port d'EPI...).

Des recherches complémentaires de la littérature dans les champs de l'ergonomie et de la sociologie avaient notamment fait ressortir des problèmes liés à l'usage d'EPI (passage rapide de certains produits au travers des matériaux des combinaisons censés être « protecteurs », chaleur et surcoût cardiaque lié à la thermorégulation...). Les singularités de la perception des risques liés aux usages des pesticides, les difficultés liées à la conception du matériel agricole et des EPI ainsi que les questions liées à la pénibilité avaient mis en lumière l'écart important qui peut exister entre le travail prescrit et la réalité.

Les conclusions suivantes avaient été émises au regard des données d'exposition aux pesticides des travailleurs dans le domaine agricole :

- les données relatives aux expositions aux pesticides des personnes travaillant dans l'agriculture sont lacunaires ;
- les expositions associées aux caractéristiques individuelles sont très diverses en âge, sexe et statut (chefs d'exploitation, main d'œuvre familiale, salariés permanents et non permanents (contrats saisonniers, vendanges...), salariés de prestataires de service, stagiaires, techniciens intervenant sur l'exploitation des personnes) ;
- les tâches réalisées sur les exploitations agricoles sont multiples, inégalement exposantes et inégalement distribuées selon les caractéristiques individuelles des travailleurs ; certaines étant peu documentées et/ou peu considérées dans l'évaluation des risques, en particulier celles résultant de contact avec des végétaux, animaux ou surfaces traités. Aucun recensement systématique des situations exposantes n'est disponible dans certains domaines d'activité (notamment élevage et utilisation de biocides) ;
- les types de pesticides utilisés sur une même exploitation sont multiples pour les différentes activités mises en œuvre (traitement des cultures, des animaux, des bâtiments, du matériel), ceci sur une même période de temps, et plus encore tout au long d'une carrière professionnelle. Les connaissances sont limitées sur les caractéristiques et les effets potentiels de ces combinaisons.

3.1.2 Actualisation des informations relatives aux expositions aux pesticides des travailleurs agricoles renseignées par l'expertise Anses (2016)

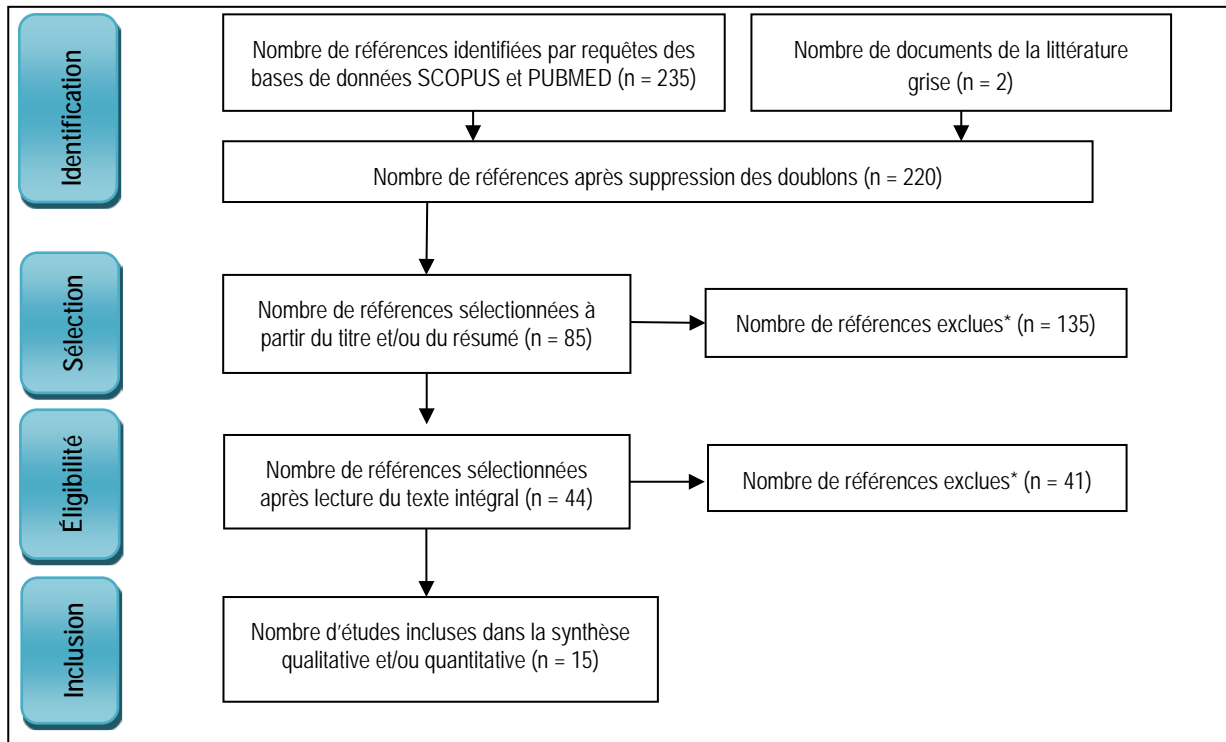
Une revue de la littérature scientifique publiée entre janvier 2015 et juillet 2020 a été réalisée, dans le but de compléter les informations disponibles dans le rapport d'expertise Anses sur les expositions professionnelles aux pesticides en agriculture publié en 2016 (Anses 2016b).

En complément, des estimations globales du nombre de travailleurs salariés exposés aux pesticides sont indiquées, celles-ci étant renseignées par la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides (*en cours de finalisation au sein de Santé Publique France*). Enfin, des estimations du nombre de travailleurs agricoles exposés aux pesticides au sein de la cohorte AGRICAN sont indiquées, pour 11 cultures et 5 secteurs d'élevage investigués dans cette étude.

3.1.2.1 Revue de la littérature scientifique

Des requêtes ont été effectuées sur les moteurs de recherche bibliographique Scopus et Pubmed, à partir d'équations de recherche similaires à celles utilisées lors de la recherche bibliographique arrêtée au 15 décembre 2014 pour les besoins de l'expertise collective publiée en 2016. La recherche a donc intégré une dimension temporelle par sélection des articles publiés entre janvier 2015 et juillet 2020, ainsi qu'une extension de la dimension géographique afin d'inclure tous les territoires français hors France métropolitaine. Ces équations de recherche sont renseignées en annexe p.250.

La stratégie de recherche est restituée dans le diagramme de flux Prisma (Figure 3). Quinze publications ont été jugées pertinentes après lecture du texte intégral pour renseigner l'utilisation professionnelle de pesticides en France, pour l'identification de secteurs d'activité, professions et/ou travaux agricoles exposant aux pesticides ou encore pour la caractérisation de certaines expositions professionnelles.



*Les références traitant exclusivement de contamination de milieux environnementaux ou d'animaux aux pesticides, d'expérimentations *in vivo* ou *in vitro* ou encore traitant d'exposition humaine aux pesticides mais dans des contextes d'exposition non professionnelle (domestique par exemple) ont notamment été exclues.

Figure 3 - Diagramme de flux PRISMA adapté à la recherche des expositions professionnelles des travailleurs agricoles aux pesticides

3.1.2.1.1 Informations sur l'utilisation professionnelle de pesticides en France

Achard et al. (Achard P 2020) décrivent une approche permettant d'estimer les expositions individuelles des travailleurs agricoles *via* un algorithme utilisant notamment des données administratives de la MSA. Un croisement de données d'activités professionnelles (code NAF) telles que renseignées à la MSA, de localisation des travailleurs, d'une année d'activité donnée et du Registre Parcellaire Graphique (système d'information géographique permettant l'identification des parcelles agricoles) a été effectué en premier lieu, afin de préciser le type de culture associé à chaque travailleur agricole. Les matrices cultures-expositions du programme Matphyto²⁶, la compilation des index ACTA (CIPA) notamment pour les cultures non investiguées par Matphyto ainsi que des enquêtes de pratiques culturelles ont ensuite été

²⁶ Le programme Matphyto a été initialisé au sein du Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France) pour améliorer la connaissance et la surveillance des risques professionnels en milieu agricole. Pour repérer correctement les nombreux pesticides et la forte évolution chronologique de leurs usages, le programme Matphyto développe des matrices cultures-expositions aux produits phytopharmaceutiques, détaillées par familles chimiques et substances actives spécifiques (source : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/rapport-synthese/le-programme-matphyto.-matrices-cultures-expositions-aux-produits-phytosanitaires>, consulté le 20 Janvier 2021).

utilisées afin d'identifier les produits phytopharmaceutiques potentiellement utilisables pour chaque type de culture. Un seuil minimum de 50 % de probabilité d'utilisation d'une substance active en fonction de la localisation géographique du travailleur et d'une année d'intérêt a été fixé pour considérer une substance comme ayant été potentiellement utilisée. Une liste de substances actives potentiellement utilisées par chaque travailleur agricole sur l'ensemble du territoire français, pouvant être considérée comme un *proxy* de l'exposition professionnelle aux pesticides, peut être ainsi dressée. A titre d'exemple, cette approche appliquée aux 1 049 680 travailleurs agricoles ayant déclaré une activité en 2012 auprès de la MSA, a permis d'estimer qu'en moyenne 77 substances actives (issues de 34 familles chimiques distinctes) avaient potentiellement été utilisées par travailleur agricole, sur une période moyenne de 7,9 ans.

Hossard et al. (Hossard L 2017) décrivent les évolutions de ventes et d'utilisations des pesticides de synthèse sur les principales cultures arables, entre 2008 et 2013, en France. Au cours de la période étudiée, le nombre de doses d'unités de pesticides utilisés en agriculture (NODU) a augmenté significativement à raison d'environ +0,074 doses/an/hectare de terres agricoles ($p < 0,05$) (soit +2,07 doses pour la surface agricole totale en France). Cette augmentation a été davantage marquée pour les herbicides, avec +1,47 doses/an environ sur l'ensemble de la surface agricole en France. L'index de fréquence de traitement (IFT) entre 2001 et 2014 a évolué, quant à lui, différemment selon le type de cultures considéré, les valeurs d'IFT les plus faibles ayant été observées pour la culture du tournesol (médiane ~ 2) et les plus élevées pour la culture du colza (médiane ~ 5,8).

Boucaud-Maître et al. (Boucaud-Maitre et al. 2019) décrivent des cas d'intoxications à des produits phytopharmaceutiques interdits en France, rapportés auprès des centres antipoison français sur la période 2012-2016. La documentation des substances actives incriminées, la fréquence, la temporalité et la distribution spatiale des cas reportés ainsi que l'utilisation de ces substances par des professionnels (agriculteurs) ou des particuliers soulignent le fait que les dates d'interdiction de mise sur le marché ne peuvent pas être considérées pour exclure la possibilité d'exposition à des substances actives interdites, des cas d'intoxication à ces substances étant rapportés postérieurement. Ces expositions peuvent être liées, selon les auteurs, à l'utilisation des stocks de substances existant ou *via* l'import illégal à partir de pays frontaliers où une mise sur le marché des substances actives reste autorisée.

Parmi les 40 cas d'intoxication rapportés et liés à des expositions professionnelles, 20 cas avaient eu lieu chez des agriculteurs. Dans les cas d'intoxication liés à des expositions professionnelles, trois substances actives sont particulièrement impliquées : l'antraquinone (fongicide, $n = 9$ sur 35 cas), le dinocap (fongicide, $n = 6$ sur 35 cas) et le paraquat²⁷ (herbicide, $n = 6$ sur 35 cas).

²⁷ A noter que l'article indique par ailleurs que le paraquat est resté autorisé à la vente pour les professionnels jusqu'en 2015 en Polynésie, région où les réglementations européennes ne s'appliquent pas, expliquant par ailleurs l'important nombre de cas d'intoxications au paraquat rapportés dans cette étude.

3.1.2.1.2 Informations renseignant les secteurs d'activité, professions et/ou tâches agricoles exposant aux pesticides en France

Paumier et al. (Paumier A. 2020) rapportent les résultats de l'étude EXPOPREV mise en place par le service de santé au travail de la MSA de Picardie afin d'évaluer l'imprégnation d'une population de travailleurs agricoles aux pesticides (substances organiques et éléments traces métalliques), en utilisant le cheveu comme support d'analyse. Trois groupes de travailleurs ont été considérés :

- les « traitants », titulaires du certificat « Certiphyto » et effectuant les traitements phytopharmaceutiques ;
- les « non-traitants », travaillant ou vivant sur l'exploitation mais n'effectuant pas de traitements phytopharmaceutiques et ne manipulant pas de pesticides ;
- les témoins n'ayant aucun lien avec une activité agricole quelconque et n'habitant pas à proximité de champs cultivés.

Vingt-deux entreprises de la viticulture, l'arboriculture, la polyculture et l'agroécologie et exploitations de travaux agricoles (entreprises exploitant des parcelles pour le compte de tiers) ont accepté de participer à l'étude ainsi que 3 entreprises de travaux forestiers et 4 entreprises de travaux divers (paysagisme et fabricants de surface transformant des terres agricoles ou d'autres types de surfaces (parkings, cours...) en terrains de sport). S'agissant d'évaluer la contamination des sujets au cours de l'année, en tenant compte de la diversité d'activités agricoles pour les traitants de la polyculture, 4 séries de prélèvements ont été effectuées entre mai 2019 et février 2020. Les résultats indiquent que les individus de ce panel de travailleurs agricoles (incluant des activités agricoles variées et représentatives du monde agricole) sont deux fois plus imprégnés que les témoins par un nombre non négligeable de substances chimiques organiques, des pesticides majoritairement. Par ailleurs, les non-traitants qui ne manipulent pas de pesticides et n'effectuent pas les traitements phytopharmaceutiques sont autant, voire plus, imprégnés que les traitants. A noter toutefois que les traitants de l'étude sont issus d'exploitations/d'entreprises volontaires pour l'évaluation de leurs risques chimiques et la participation à l'étude qui peuvent éventuellement être des traitants « vertueux » utilisant les moyens de protection (EPI) recommandés.

Le nombre de pesticides retrouvés selon l'usage de ces derniers est indiquée dans le Tableau 5.

Tableau 5 - Nombre des pesticides retrouvés dans les cheveux selon leur catégorie d'usage

Type de pesticides	Traitants	Non traitants	Témoins
	Nombre total de pesticides retrouvés	Nombre total de pesticides retrouvés	Nombre total de pesticides retrouvés
Herbicides	215	267	46
Fongicides	134	120	24
Insecticides*	144	146	30
Insecticides divers**	173	210	31

* Il s'agit des traitements contre les ravageurs des cultures

** Il s'agit des avicides, rodenticides, molluscicides, miticides, etc.

Chez les traitants et non-traitants, le nombre de substances retrouvées est en moyenne de 11,1 à 15,4 substances pour les 2 premières séries de prélèvements, et de 6,5 à 9,1 pour les deux dernières séries, tandis qu'en moyenne 6,0 substances sont retrouvées chez les témoins. Dans les 3 groupes de sujets, les catégories d'utilisation les plus souvent retrouvées sont les insecticides et les herbicides. L'hypothèse des auteurs est que les non-traitants et les témoins sont exposés de façon indirecte par leur environnement de travail (ou de vie pour les témoins) et non par les substances qu'ils manipulent. Les produits retrouvés dans les cheveux n'étant pas ceux manipulés, une contamination des personnels et/ou des personnes vivant dans les exploitations et entreprises *via* la rémanence des produits dans les sols peut être supposée.

Carles et al. (Carles et al. 2018) décrivent la construction de la matrice emplois-expositions (MEE) PESTIPOP, qui a pour objectif d'estimer l'exposition professionnelle aux pesticides de la population générale en France. Cette matrice comporte un premier axe relatif aux emplois (croisement de la profession codée par la classification des professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) et du secteur d'activité codé par la classification NAF) et un second qui concerne les expositions aux pesticides de façon globale ou également selon quatre catégories : insecticides, fongicides, herbicides, autres. Le paramètre d'exposition estimé est la probabilité d'exposition, assortie d'un niveau de fiabilité faible, moyen ou fort. Les probabilités d'exposition et leur niveau de fiabilité ont été définis en combinant trois sources :

- 1) une évaluation *a priori* par un panel d'experts du monde agricole ;
- 2) des rapports sur l'exposition aux pesticides recueillis dans l'étude cas-témoin CERENAT (étude conçue pour étudier l'association entre les tumeurs du système nerveux central et les pesticides en population générale, N = 596 cas et 1192 témoins, 44 % d'hommes, âgés en moyenne de 59 ans au moment de l'entretien et vivant dans quatre départements français (Gironde, Calvados, Manche, Hérault)) ;
- 3) une évaluation d'expert *a posteriori* réalisée sur la base des dossiers de la même étude cas-témoin.

Pour un sous-ensemble d'emplois inclus dans la matrice (11 emplois du secteur agricole, du jardinage et du paysagisme), des mesures d'exposition au champ (vignobles, céréales, légumes et jardinage) issues du programme PESTEXPO ont aussi été considérées. Pour les sujets de l'étude CERENAT, 2559 emplois ont été identifiés dont 209 (8 %) ont été jugés exposés aux pesticides, parmi lesquels 57 emplois (27,3 %) du secteur agricole (chaque emploi ayant un code NAF agricole étant inclus dans le secteur agricole, quelle que soit la profession). La majeure partie des emplois exposés du secteur agricole (52 emplois) a été estimée avoir une probabilité d'exposition élevée (≥ 75 %), avec des niveaux de fiabilité élevé ou moyen (respectivement 28 et 15 emplois, soit 49 % et 26 %). Trente-deux emplois étaient associés à des expositions directes lors de tâches de traitement (mélange, pulvérisation, nettoyage ou réparation de l'équipement) et 40 emplois à des expositions indirectes (par contact avec des plantes/animaux, des outils ou des surfaces traités).

Baldi et al. (Baldi et al. 2017) décrivent l'élaboration de la matrice cultures-expositions historique PESTIMAT. Des tables de correspondance par type de culture investiguée (actuellement : vigne, blé/orge, maïs et pommiers ; à terme également : pommes de terre, colza, tournesol, tabac et prairies) et par année (entre 1950 et 2010) ont été établies ainsi que trois paramètres d'exposition pour chaque substance active dans une culture donnée et au cours d'une année donnée :

- 1) la fréquence, exprimée en nombre de traitements par an ;
- 2) la probabilité, correspondant à la proportion d'agriculteurs ayant utilisé la substance active (en %) ;
- 3) l'intensité des expositions professionnelles, documentée par le taux d'application de la substance active sur la culture (en kg/ha).

Cinq des 22 régions françaises (soit environ 25 % de la surface agricole totale utile) ont été sélectionnées pour construire la matrice, en fonction de leur profil d'activités agricoles et de leur situation géographique : Midi-Pyrénées : avec la deuxième plus grande superficie agricole en France ; Languedoc-Roussillon et Aquitaine : avec les plus grandes surfaces de cultures permanentes en France ; Basse-Normandie et Limousin : à agriculture mixte. Les indicateurs d'exposition pour une culture donnée ont été évalués à partir des informations recueillies dans au moins 2 de ces 5 régions, pour être ensuite généralisées à toutes les régions. Les sources de données consultées afin de construire ces indicateurs sont notamment :

- les données d'homologation et de retrait de produits du Ministère de l'Agriculture ;
- les données de l'Association de Coordination Technique Agricole (ACTA, index phytosanitaires)
- les avertissements agricoles (Protection des Végétaux, Instituts Techniques, Groupements d'agriculteurs) ;
- les calendriers de traitement d'agriculteurs ;
- les instituts techniques et groupements professionnels ;
- les données d'un panel d'agriculteurs en lien avec l'Union de l'Industrie pour la Protection des Plantes (UIPP).

Actuellement, 554 substances actives utilisables entre 1950 et 2010 (dont 228 insecticides, 170 fongicides et 156 herbicides) sont incluses dans la matrice. La matrice permet de rendre compte de l'augmentation du nombre de substances actives enregistrées en France, et ce jusque dans les années 2000. En effet, 30 substances actives étaient enregistrées en 1950, 100 substances dans les années 1960 et autour de 300 substances dans les années 2000 (en 2001 : 89 fongicides (30 %), 105 insecticides (36 %) et 100 herbicides (34 %)). Une diminution générale est ensuite observée, avec environ 200 substances actives enregistrées au cours des dernières années (en 2010 : 76 fongicides (38 %), 46 insecticides (23 %) et 77 herbicides (39 %)), cette diminution étant plus prononcée pour les insecticides. Au cours de la période 1950 - 2010, le nombre total de substances actives utilisables était comparable pour les cultures céréalières blé/orge (N = 293), la viticulture (N = 280) et la pomiculture (N = 267), mais moindre pour la culture du maïs (N = 196).

L'étude de **Lemarchand et al.** (Lemarchand et al. 2016) vise à identifier d'éventuels facteurs de risques professionnels de cancer de la prostate des travailleurs agricoles de la cohorte AGRICAN (cf. section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), et notamment les tâches spécifiques de différents types de cultures agricoles ou de secteurs d'élevage. Les historiques d'expositions agricoles (tâches effectuées incluant l'utilisation de pesticides, travaux de réentrée et de récolte) des 81 961 sujets inclus dans l'étude ont été recueillis à partir d'un questionnaire d'inclusion. Les activités agricoles les plus courantes parmi ces sujets concernaient l'élevage de bétail (68 %), les prairies (64 %) et la culture du blé/de l'orge (55 %) tandis que moins de 10 % portaient sur un autre type de culture (pois, tournesol, tabac, légumes de plein champ et serres). Près de 40% des participants avaient appliqué des insecticides sur les animaux, 29 % avaient traité des semences, 62 % avaient employé des herbicides dans la cour de fermes, 30 % et 9 % avaient réalisé des travaux respectivement de maintenance et de réparation de matériel d'application de pesticides. Une partie des résultats de cette étude sont décrits dans le chapitre 5.7 (p.193), notamment au regard des secteurs d'activité et des tâches identifiés comme présentant des excès de risque de cancer de la prostate.

L'analyse de **Piel et al.** (Piel et al. 2019) vise à décrire les associations entre l'incidence des tumeurs primaires du système nerveux central (SNC) (globalement et spécifiquement pour les gliomes et méningiomes) entre 2005 et 2013 et les expositions agricoles vie-entière aux produits herbicides et fongicides à base de carbamates, au sein de la cohorte prospective française AGRICAN (N = 170 858). Sept herbicides carbamates, 7 herbicides thiocarbamates, 3 fongicides carbamates et 11 fongicides dithiocarbamates ont été identifiés comme ayant été potentiellement utilisés dans l'agriculture en France métropolitaine entre 1950 et le moment de l'inclusion des participants. L'évaluation de l'exposition individuelle à chacune de ces 28 substances actives a été réalisée à partir du croisement d'informations entre le questionnaire d'inclusion (historique vie-entière des travaux agricoles réalisés (cultures, travaux spécifiques, dates de début et de fin) et des informations relatives à l'utilisation de pesticides) et la matrice PESTIMAT, décrite précédemment (Baldi et al. 2017). Les participants ont été considérés comme potentiellement exposés à chaque carbamate sur une culture donnée au cours d'une année lorsque ceux-ci :

- (i) avaient déclaré avoir travaillé sur la culture d'intérêt ;

- (ii) avaient déclaré avoir personnellement effectué des traitements de pesticides et/ou de semences sur cette culture et pouvaient renseigner les dates de début et/ou de fin d'utilisation des pesticides ;
- (iii) lorsque la substance active était homologuée et recommandée pour les traitements de pesticides et/ou de semences sur la culture au cours de cette année, selon PESTIMAT.

Un indicateur binaire d'exposition (exposé/non exposé) a été attribué pour chaque substance active, en combinant les informations récoltées pour chacune des 13 cultures investiguées et pour chaque année depuis 1950 (l'exposition était indéterminée en cas de réponses incomplètes sur l'historique professionnel). Ainsi, 15,2 % des utilisateurs de produits à base de carbamates de la cohorte AGRICAN ont été considérés comme exposés aux herbicides (thio)-carbamates, 18,6 % aux fongicides (dithio)-carbamates et environ 60 % à la fois aux herbicides et fongicides (thio/dithio)-carbamates. Un nombre élevé de travailleurs exposés aux herbicides ou fongicides (thio/dithio)-carbamates ont également été co-exposés aux insecticides carbamates (88,3 et 88,6 % respectivement) (Tableau 6). Il est à noter toutefois que 44,3 % des sujets de la cohorte n'ont pas pu être classés par rapport à leur exposition aux carbamates à usages herbicide et/ou fongicide, en raison d'un historique d'activités professionnelles incomplet. Ainsi, le total des exposés et des non-exposés dans le Tableau 6 n'atteint pas 100 %.

Tableau 6 - Expositions et co-expositions des travailleurs de la cohorte AGRICAN aux carbamates à usages herbicide et fongicide, à l'inclusion 2005-2007

	Exposés aux carbamates		Non exposés aux carbamates
	Usage herbicide	Usage fongicide	
Nombre de sujets de l'étude (N = 95 098)	25 990 (15,2%)	31 857 (18,6%)	59 030 (35,5%)
Nombre et % de sujets exposés à une seule substance active	4 844 (18,7%)	1 526 (4,8%)	-
Nombre et % de sujets exposés à des carbamates à usage insecticide	22 944 (88,3%)	28 237 (88,6%)	1 311 (2,2%) ^a
Nombre et % de sujets exposés à des (thio)-carbamates à usage herbicide	-	21 779 (68,4%)	-
Nombre et % de sujets exposés à des (dithio)-carbamates à usage fongicide	21 779 (83,8%)	-	-

^a Par utilisation dans le secteur de l'élevage, dans lequel les carbamates à usages herbicide et fongicide ne sont pas utilisés.

La totalité des travailleurs de la cohorte AGRICAN exposés aux herbicides carbamates l'ont été lors de tâches de traitements des cultures tandis que 55 % des travailleurs exposés aux fongicides carbamates l'ont été *via* le traitement des cultures, 12 % *via* le traitement des semences, et 33 % *via* le traitement à la fois des semences et des cultures. Parmi les utilisateurs de carbamates de la cohorte AGRICAN, 35 % ont été exposés aux herbicides carbamates *via* des activités relatives aux grandes cultures (blé et/ou orge, maïs, betterave, colza, tournesol, pois et/ou fève ou tabac), 16 % *via* les prairies, 6 % *via* la culture des pommes

de terre et 43 % *via* des activités relatives à plusieurs de ces cultures. Parmi les utilisateurs de carbamates de la cohorte AGRICAN, 50 % ont été exposés aux fongicides carbamates *via* des activités sur grandes cultures, 17 % *via* la viticulture, 5 % *via* la culture de la pomme de terre, 3 % *via* l'arboriculture et 25 % *via* des activités sur plusieurs de ces cultures.

Pouchieu et al. (Pouchieu et al. 2018) ont effectué une analyse transversale de la cohorte AGRICAN afin d'explorer les liens entre la prévalence de la maladie de Parkinson au moment de l'inclusion des individus et l'utilisation durant la vie professionnelle de certaines substances actives de pesticides ayant été associées préalablement à la maladie de Parkinson (des fongicides dithiocarbamates (cuprèbe, ferbame, cuprobame, mancopper, mancozèbe, manèbe, métirame, propinèbe, thirame, zinèbe et zirame), des herbicides bipyridyles (diquat et paraquat) et l'insecticide roténone). L'exposition professionnelle des sujets de la cohorte AGRICAN à ces substances a également été estimée grâce à la matrice PESTIMAT (Baldi et al. 2017). Les participants ont été considérés comme potentiellement exposés à une substance active, sur une culture donnée et au cours d'une année, si ceux-ci :

- (i) avaient déclaré avoir travaillé sur cette culture ;
- (ii) avaient déclaré avoir effectué un traitement antiparasitaire sur cette culture et pouvaient renseigner les dates de début et de fin de l'utilisation du pesticide ;
- (iii) la matière active avait été homologuée et recommandée pour cette culture lors de l'année d'intérêt.

Les participants dont les historiques professionnels de traitement par pesticides étaient incomplets ont été considérés comme non exposés pour la culture d'intérêt. La population incluse dans l'étude (N = 149 810 sujets) était principalement composée de sujets ayant travaillé dans une ferme (77,4 %), d'hommes (55,0 %) et de personnes âgées (62,9 ans (\pm 15,9) en moyenne au moment de l'inclusion). Parmi les cultures investiguées, la proportion de sujets de l'étude ayant appliqué des pesticides était de 68,6 % dans la culture de tournesol, 64,7 % dans la culture du maïs, 64,6 % pour le colza, 59,2 % pour le blé/l'orge et 57,4 % pour la culture des pois. La durée moyenne d'utilisation de pesticides sur les cultures était comprise entre 15,1 ans (\pm 10,5) pour la culture du tournesol à 25,0 ans (\pm 13,2) pour les cultures de blé ou d'orge. L'emploi d'insecticides dans le secteur de l'élevage a été estimé pour 37,4 % des travailleurs de l'élevage bovin, 25,7 % pour les ovins et les caprins, 21,8 % pour la volaille et moins de 20,0 % pour les autres animaux. La durée moyenne d'utilisation d'insecticides sur les animaux était comprise entre 18,0 ans (\pm 12,8) pour les chevaux et 24,8 ans (\pm 12,9) pour les bovins.

Concernant les substances actives d'intérêt, la Figure 4 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente le nombre de travailleurs de l'étude exposés ainsi que la répartition selon les différents types de cultures. Les utilisateurs de pesticides ont été exposés en moyenne à 7,0 (\pm 4,3) des 14 substances actives d'intérêt au cours de leur vie. Parmi les sujets pour lesquels des données d'utilisation de pesticides étaient disponibles, 67,8 % n'avaient pas été exposés aux substances actives étudiées, 1,2 % n'avaient été exposés qu'à une substance active seulement, 10,2 % avaient été exposés à 2-5 substances, 9,6 % à 6-10 substances et 11,2 % à plus de 10 substances actives.

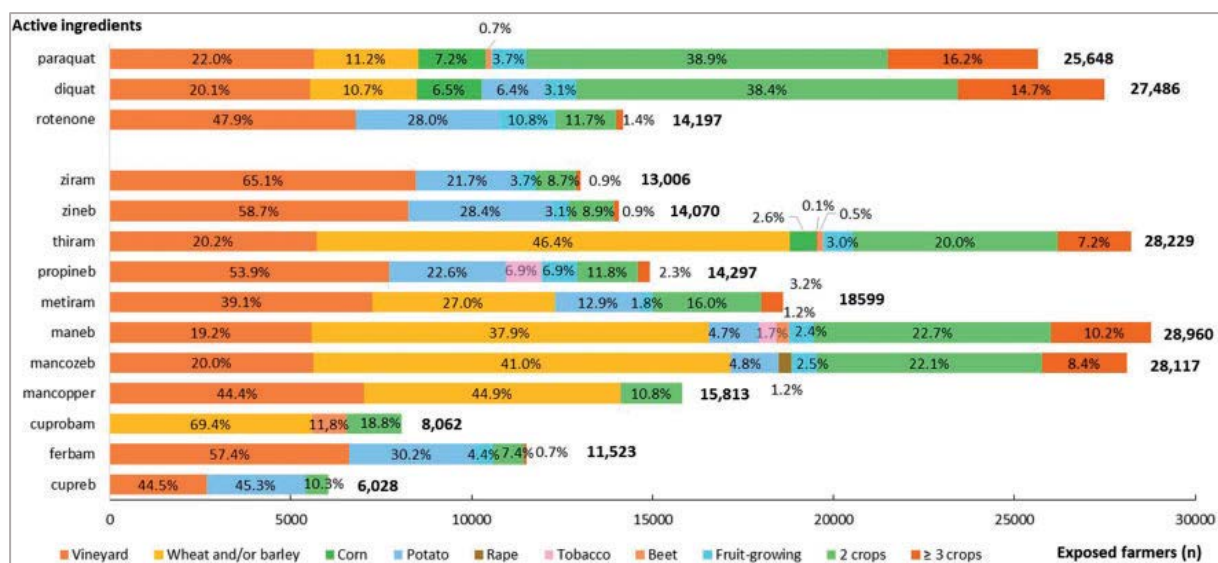


Figure 4 : Nombre de travailleurs agricoles exposés au cours de leur vie à certaines substances actives d'intérêt et pourcentage d'utilisation par type de culture, AGRICAN (N = 149 810)

3.1.2.2 Caractérisation des expositions professionnelles associées

3.1.2.2.1 Voies d'exposition des travailleurs

L'article de Lammoglia et al. (Lammoglia et al. 2017) décrit une évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à des pesticides (116 produits et 89 substances actives) et selon l'utilisation de différents systèmes de culture (3 systèmes de culture agricole conventionnels ainsi que 9 systèmes de culture innovants). Le modèle prédictif des expositions utilisée pour mener cette évaluation (modèle BROWSE pour Bystanders, Residents, Operators and WorkerS Exposure models for plant protection products) intègre les 3 voies d'exposition aux pesticides pour les opérateurs que sont l'inhalation, l'ingestion et la voie cutanée. La voie cutanée peut survenir par différentes façons :

- i) dépôt cutané de pesticide présent dans l'atmosphère ;
- ii) contact des mains et du corps avec des surfaces contaminées ;
- iii) transfert direct sur la peau *via* des éclaboussures/écoulements (pour les liquides) ou des impacts (pour les solides).

3.1.2.2.2 Déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles

L'étude de Chen et al. (Chen et al. 2020) a investigué l'utilisation de fongicides visant à lutter contre le mildiou en viticulture. Actuellement, un traitement fongicide préventif est appliqué six semaines au moins avant l'apparition de la maladie, dans plus de 50 % des vignobles de la région de Bordeaux. Les auteurs estiment que retarder la première pulvérisation de fongicides

jusqu'à l'apparition des symptômes du mildiou permettrait d'en diminuer fortement l'utilisation (56 % en moyenne (IC 95 % = [51,0 %, 61,3 %]) par rapport aux niveaux actuels, pour une application de fongicides toutes les deux semaines à partir du début de la maladie). Les différentes valeurs de diminution d'utilisation de traitements par fongicides, obtenues en considérant divers scénarios de fréquence de traitements, ont été converties en valeur de diminution de l'exposition de l'opérateur agricole *via* un modèle prédictif des expositions. Les auteurs indiquent qu'un report de la première application de fongicides au moment de l'apparition de la maladie permettrait une réduction de l'exposition des opérateurs équivalente à celle observée par le port d'EPI (gants, masques anti-poussières, capuche et visière, cabines). Ainsi, cette publication indique qu'une majoration de l'exposition aux fongicides des opérateurs peut résulter du choix de la période d'application des pesticides (traitement préventif *versus* curatif) ainsi que de la fréquence des traitements.

Mercier et al. (Mercier 2019) ont réalisé une étude en France impliquant 10 opérateurs, utilisant un pulvérisateur à dos ou un pulvérisateur à chariot pour une application foliaire de pesticides, afin de mesurer les niveaux réels d'exposition cutanée des opérateurs dans les serres et d'évaluer le niveau de protection des EPI recommandés en France lors de ce type d'application en conditions réelles de terrain. La mesure de l'exposition s'est basée sur la méthode de dosimétrie corps entier. La combinaison de protection dont le port était imposé aux travailleurs était une Tyvek® Classic Plus modèle CHA5a. Les tâches réalisées par les opérateurs durant cette étude consistaient en l'application de la bouillie d'un insecticide Succes 4 ou Musdo 4 (sur une durée maximale de 15 minutes avec jusqu'à 5 remplissages de pulvérisateur à dos ou à chariot). Le pré-mélange était réalisé dans un seau ou un arrosoir avec transfert immédiat dans la cuve du pulvérisateur. Dans ces conditions, l'étude peut être qualifiée d'étude contrôlée puisque le port d'EPI et les modes opératoires étaient imposés. Les conditions de température variaient de 23 à 35,5°C. La culture majoritaire était celle de la fraise, les opérateurs pulvérisant soit vers le haut sur les rangs de fraise suspendus (5 opérateurs), soit vers le bas (2 opérateurs). Le rinçage du matériel d'application a été effectué par 4 opérateurs peu après la fin de la période d'application.

L'exposition cutanée potentielle pour le corps et la tête, à l'exclusion des mains, a été estimée entre 936 et 14 052 µg/jour. L'exposition cutanée potentielle des mains variait quant à elle entre 173 et 1762 µg/jour.

La moyenne géométrique et le 95^{ème} percentile de l'exposition cutanée potentielle ont été estimés à respectivement 715 et 2520 mg/kg de substance active tandis que la moyenne géométrique et le 95^{ème} percentile de l'exposition réelle (mesurée à partir de la quantité de substance adsorbée sur les sous-vêtements en coton portés sur l'ensemble du corps, en dessous de la combinaison de protection) ont été estimés respectivement à 7,18 et 180 mg/kg de substance active. L'opérateur le plus exposé de l'étude expérimentale (avec le facteur de transfert le plus élevé obtenu pour le torse, soit 21 %) utilisait un pulvérisateur à dos, une contamination provenant probablement de la cuve du pulvérisateur ayant été éventuellement amplifiée par le frottement de celle-ci sur le dos de l'opérateur, voire des fuites au niveau du bouchon. Il est à noter que cette étude n'indique pas avoir analysé des situations incidentelles.

Thouvenin et al. (Thouvenin 2017) ont étudié l'efficacité du port d'EPI en termes de protection de l'exposition cutanée aux pesticides, en conditions de terrain. Les opérateurs portaient une combinaison de travail en polyester/coton à finition hydrofuge non certifiée ainsi qu'une blouse certifiée (catégorie III de type 3) pendant les phases de mélange/chargement et de nettoyage.

L'application foliaire d'insecticides sur un vignoble a été choisie comme scénario d'exposition. Les auteurs rapportent que le port de la combinaison de travail a réduit l'exposition cutanée du corps d'un facteur d'environ 95 %, tandis que le port additionnel d'une blouse de corps pendant les tâches de mélange/remplissage et de nettoyage du matériel d'application a eu un effet protecteur à 98,7 %. Cette publication permet notamment de conforter que des travaux exposant aux pesticides ne doivent pas être discriminés du fait de l'implémentation de certains moyens de protection. En effet, comme cela a déjà été souligné dans le rapport de l'Anses sur les expositions des travailleurs agricoles (Anses 2016b), dans certaines conditions, les travailleurs du secteur agricole peuvent parfois être plus contaminés en portant des EPI qu'en n'en portant pas.

Comme indiqué dans une revue de la littérature récente de **Garrigou et al.** (Garrigou et al. 2020), l'efficacité des combinaisons de protection fait l'objet de débats, tant du point de vue des tests en laboratoire que des études de terrain. Ainsi, les études dans lesquelles le port des EPI est réalisé de façon contrôlée (équipements de protection et modes opératoires imposés par le protocole de recherche), montrent souvent un niveau satisfaisant de protection (plus de 90 %) mais elles sont peu nombreuses et s'appuient sur des procédures de référence pouvant différer des pratiques réelles en secteur agricole. Les auteurs indiquent également que la plupart des études disponibles dans lesquelles les pratiques de port d'EPI ne sont pas contrôlées montrent que les combinaisons ne sont pas aussi efficaces que prévu. D'autre part différents facteurs peuvent expliquer le non port des EPI : coût financier, pénibilité liée aux efforts réalisés pendant l'activité, activités réalisées dans des environnements chauds voire humides, inconfort thermique qui peut conduire à des « coups de chaud » et des syncopes, gênes dans les mouvements, manque d'information, etc.

L'étude de **Grimbuhler et al.** (Grimbuhler and Viel 2018) a comparé les efforts physiologiques de travailleurs de la vigne portant 3 types d'EPI différents (combinaison en polyamide HF Estufa Brisa® ; combinaison Tyvek® Classic Plus ; combinaison Tychem® C Standard) lors de la gestion du couvert en conditions d'humidité réelles des champs et en tenant compte des environnements professionnels, climatiques et géographiques différents. L'étude a été menée dans le vignoble bordelais du sud de la France en juin 2012. Au total, 42 travailleurs de 7 vignobles différents ont participé aux observations de terrain. La température de la peau et le rythme cardiaque ont été mesurés à l'aide d'appareils portables durant l'activité. Selon les auteurs, les résultats suggèrent que le rythme cardiaque est associé au type d'EPI porté par les travailleurs (en fonction des propriétés du tissu de la combinaison, lors de la tâche spécifique étudiée *i.e.* soulèvement de la vigne dans des conditions très humides), mais pas aux caractéristiques du vignoble, aux circonstances climatiques, aux conditions de travail ou encore aux caractéristiques sociodémographiques individuelles. Les auteurs concluent de fait à la nécessité de réaliser des compromis entre coûts physiologiques et mesures de protection des expositions.

3.1.2.3 Matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides

3.1.2.3.1 *Construction de la matrice Matgéné-Pesticides*

Le programme Matgéné de Santé publique France (SPF) vise à l'élaboration d'indicateurs d'expositions professionnelles dans la population des travailleurs en France, à partir de matrices emplois-expositions (MEE). Ces matrices sont développées pour une nuisance ou

une famille de nuisances spécifiques et fournissent pour l'ensemble des emplois considérés exposés, différents indices d'expositions, qui peuvent être une probabilité d'exposition, une intensité d'exposition, une fréquence d'exposition ou un niveau d'exposition. Les indices d'expositions sont définis selon des périodes d'exposition, de façon à documenter les expositions passées.

Concernant l'exposition professionnelle aux pesticides, la MEE Matgéné-Pesticides, en cours de développement, prend en compte les expositions respiratoire et cutanée des travailleurs liées à des applications externes de substances actives possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ayant une propriété pesticide. Ainsi l'exposition aux pesticides²⁸ de la matrice MEE Matgéné-Pesticides concerne tout produit qui :

- protège contre des organismes nuisibles ;
- possède ou a possédé une matière active ayant une AMM ;
- est appliqué de façon externe par rapport à l'entité à protéger.

La MEE Matgéné-Pesticides est constituée de 3 sous-matrices spécifiques aux 3 catégories de pesticides définies comme suit :

1. les PPP définies selon 6 sous-catégories : insecticides, fongicides, herbicides, rodenticides, conservateurs de produits végétaux, autres (acaricides, avicides, régulateur de croissance, etc.) ;
2. les biocides définis selon les 22 types de produits réglementaires ;
3. les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain à visée biocide appliqués de façon externe, définis selon 4 sous-catégories pour les antiparasitaires humains et 3 sous-catégories pour les antiparasitaires vétérinaires. Les antiparasitaires administrés par voie orale (comprimé, solution buvable, sirop ...) ou par injection ont été écartés du champ d'étude car ils ne représentaient pas une voie d'exposition pour les professionnels.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des substances et molécules mises en œuvre au sein de chacune des catégories de pesticides mais également sur l'ensemble des trois catégories de pesticides, la MEE n'intègre qu'un seul indice d'exposition : **la probabilité d'exposition, définie comme la proportion de travailleurs exposés au sein d'un emploi.** Cette probabilité est définie par sous-catégorie pour chacune des catégories de pesticides et une probabilité globale est attribuée par catégorie de pesticides à partir de la probabilité maximale d'être exposé au sein des sous-catégories.

L'élaboration de la MEE ainsi que l'évaluation de l'exposition a été réalisée par expertise principalement, après l'exploitation d'une importante recherche bibliographique et de données de terrain permettant de documenter les différentes situations d'exposition professionnelle à chacune de ces catégories de pesticides.

²⁸ Ont été considérés comme pesticides pour l'élaboration de la matrice Matgéné-Pesticides : les produits phytopharmaceutiques, les biocides, les antiparasitaires externes à usage vétérinaire et humain.

La probabilité d'exposition, définie par expertise des emplois agricoles d'une activité principale et retrouvés dans les données du recensement agricole de 2010, a été pondérée en intégrant les expositions liées aux activités annexes.

L'expertise des expositions par emploi a été réalisée à partir de la caractérisation de l'exposition ou des expositions selon deux modalités, **l'action à l'origine de la mise en œuvre d'un pesticide et la cible visée par l'action du pesticide**. Ces couples actions-cibles ont été définis pour chacune des sous-catégories de pesticides. Des tâches ou des situations exposantes pour chacun des emplois de la matrice ont pu être identifiées, une cible étant associée à chacune des actions suivantes à l'origine de la mise en œuvre d'un pesticide :

- « protéger » : décrit l'action préventive des pesticides visant à protéger des ressources ou des personnes, ou à protéger les végétaux des nuisibles ;
- « désinfecter » : décrit l'action d'éliminer les nuisibles, après leur développement ;
- « traiter » : désigne l'utilisation d'un traitement en réponse à l'émergence d'une pathologie ;
- « fabriquer » et « manipuler » : désignent les actions en lien avec les opérations de production, de stockage, de transport, d'élimination des pesticides, etc.

3.1.2.3.2 Exemples de travaux associés à des emplois dans le secteur agricole

Cette matrice permet de mettre en évidence des actions se déclinant au travers de différents travaux effectués par les travailleurs dans le secteur agricole dont la mise en œuvre a pu ou est susceptible d'exposer aux pesticides :

- exposition aux PPP : action de protection du végétal et des denrées récoltées, action de traitement du végétal et des denrées récoltées, manipulation des PPP ;
- exposition aux biocides : action de protection, désinfection et de traitement des animaux, action de protection et de désinfection des locaux, action de désinfection de l'atmosphère ;
- exposition aux antiparasitaires externes humains ou vétérinaires : action de traitement des animaux.

3.1.2.3.3 Estimation de l'effectif de salariés des secteurs agricoles exposés aux produits phytopharmaceutiques en France

La MEE Matgéné-Pesticides a vocation à être croisée avec les données du recensement général de la population des travailleurs en France pour documenter l'exposition aux pesticides dans cette population et la décrire selon différents déterminants (sexe, emplois salariés et non-salariés, groupes professionnels, secteurs d'activité, catégories de pesticides, etc.). Les indicateurs d'exposition professionnelle générés sont notamment la proportion de travailleurs exposés et les effectifs associés.

Sur demande de l'Anses, SPF a accepté de fournir les résultats préliminaires figurant ci-dessous afin que ces travaux d'expertise puissent tenir compte des informations disponibles alors que la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides n'est pas encore finalisée au moment de la rédaction de ce rapport.

Les évaluations quantitatives sur les pesticides dans la population des travailleurs n'étant ainsi pas encore totalement finalisées, seules des estimations issues du croisement de la MEE spécifique de l'exposition aux PPP avec le recensement de la population de 2017 (couvrant les années 2015 à 2019) sont renseignées ci-dessous, pour les travailleurs ayant un emploi salarié :

- nombre de salariés travaillant dans les emplois considérés comme exposant aux PPP (exposition qualitative en OUI/NON) : environ 616 000 salariés (parmi les 23 125 000 salariés actifs), dont 185 000 salariés du secteur agricole ;
- nombre de travailleurs salariés exposés aux PPP, en prenant en compte les probabilités d'exposition de la MEE Matgéné-Pesticides : entre 216 000 et 347 000 travailleurs salariés, dont 103 000 à 143 000 salariés du secteur agricole (soit entre 37 % et 52 % des travailleurs salariés de ce secteur).

3.1.2.4 Estimations des expositions aux pesticides au sein de la cohorte AGRICAN

En 2004, la constitution de la cohorte AGRICAN (www.agrican.fr) a ciblé les affiliés adultes de la MSA, ayant cotisé trois années ou plus à ce régime de protection sociale et résidant à cette date dans un des 11 départements métropolitains couverts par un registre général départemental des cancers qualifié par le Comité National des Registres (Côte d'Or, Doubs, Gironde, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée)²⁹. La phase d'inclusion a eu lieu de fin novembre 2005 à fin décembre 2007 (Levêque-Morlais et al. 2015).

D'après les informations fournies dans le questionnaire d'inclusion, la cohorte comprend plus de 136 000 affiliés de la MSA (75 % des membres de la cohorte, 72 % pour les femmes et 78 % pour les hommes) ayant travaillé sur une exploitation agricole impliquée dans **au moins une des 13 cultures ou groupes de cultures** (prairies, blé-orge, vignes, maïs, arboriculture, colza, pois-fèveroles, tournesol, betteraves sucrières/fourragères, tabac, pommes de terre, maraîchage plein champs, serres) et/ou **un des 5 élevages ou groupes d'élevages** (bovins, volaille, porcins, chevaux, caprins/ovins) ciblés dans ce questionnaire.

Les estimations d'exposition aux pesticides suivantes comprennent :

- i) les **PPP** utilisés aussi bien sur les cultures en **végétation** que ceux utilisés en **traitement de semences** ;
- ii) **certaines médicaments vétérinaires** s'ils ont été utilisés comme **insecticides sur animaux** ;
- iii) **certaines biocides** utilisés pour la **désinfection** des **bâtiments** d'élevages ou du **matériel de traite**.

²⁹ Hormis deux départements couverts également par un registre général : le département du Calvados où une cohorte d'environ 6 000 exploitants et salariés avait déjà été constituée en 1995 et le département de l'Hérault où la direction de la MSA avait décliné la proposition de participation à cette étude.

L'exposition aux pesticides pour les cultures comprend une exposition directe (traitement en végétation et traitement de semences) ainsi que quelques expositions indirectes (petites façons³⁰ en viticulture et taille en arboriculture).

L'exposition aux pesticides pour l'élevage comprend l'application d'insecticides, la désinfection des locaux et la désinfection du matériel de traite. Par contre, aucune tâche relevée dans le questionnaire d'inclusion n'a été considérée à ce stade comme exposant indirectement aux pesticides dans les élevages.

Parmi les près de 113 000 membres de la cohorte AGRICAN impliqués sur au moins une des 11 cultures sur les 13 investiguées dans la cohorte (prairies, blé-orge, vignes, maïs, arboriculture, colza, pois-fèveroles, tournesol, betteraves sucrières/fourragères, tabac, pommes de terre), près de 80 % des hommes peuvent être considérés comme exposés aux pesticides, d'après leurs réponses au questionnaire d'inclusion : près de 6 % de façon indirecte seulement (en arboriculture et en viticulture), plus de 40 % de façon directe uniquement (traitements en végétation et/ou traitement de semences) et près de 30 % de façon indirecte et directe (Tableau 7). Concernant les femmes, près de 40 % d'entre elles peuvent être considérées comme exposées aux pesticides sur cultures (près de 20 % de façon indirecte, 12 % de façon directe uniquement et moins de 10 % de façon directe et indirecte).

Les personnes impliquées en maraîchage plein champs ou/et en serres (15 034 personnes dont 8 525 hommes) n'ont pas été considérées comme exposées pour ces estimations, aucune tâche n'ayant été collectée pour ces secteurs lors de l'inclusion. On peut toutefois noter qu'un nombre faible de ces personnes (1 004 soit 7 %) n'ont travaillé que dans ces secteurs et/ou ont été considérées comme non exposées aux pesticides en tenant compte des autres secteurs de cultures.

³⁰ Le travail dit de petites façons peut consister : au tirage des bois après la taille qui sont ensuite broyés, à l'attachage des pieds de vigne aux marquants (petits piquets qui restent cinq à six ans après la plantation de la vigne) ou au fil de fer du bas, au pliage qui permet de courber les astes le long du fil fixe du bas en les fixant à celui-ci au moyen d'une attache, à l'effeuillage et aux vendanges vertes qui ont pour but une meilleure aération et une régulation de la production.

Tableau 7 - Expositions aux pesticides des sujets de la cohorte AGRICAN sur au moins une des 11 cultures ciblées à l'inclusion

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Impliqués dans au moins une des 11 cultures	69 677	90,6 ^a	43 136	72,5 ^a	112 813	82,7 ^a
Non exposés aux pesticides	6 733	9,7 ^b	10 027	23,2 ^b	16 760	14,9 ^b
Exposés uniquement indirectement aux pesticides ^c	4 324	6,2 ^b	8 964	20,8 ^b	13 288	11,8 ^b
Exposés uniquement directement aux pesticides ^c	28 095	40,3 ^b	5 033	11,7 ^b	33 128	29,4 ^b
Exposés indirectement et directement aux pesticides ^c	20 426	29,3 ^b	3 325	7,7 ^b	23 751	21,1 ^b

a : pourcentage parmi ceux ayant travaillé sur une exploitation agricole

b : pourcentage parmi ceux impliqués dans au moins une des 11 cultures

c : la somme des exposés aux pesticides uniquement indirectement, uniquement directement et indirectement et directement n'est pas égale à la différence entre le nombre de sujets impliqués dans au moins une des 11 cultures et le nombre de sujets non exposés aux pesticides. En effet, certains sujets n'ont pas pu être classés comme étant exposés en raison d'un historique professionnel (tâches réalisées) incomplet.

Comme indiqué dans le Tableau 8, plus de 100 000 membres de la cohorte sont impliqués dans au moins un des 5 élevages ciblés à l'inclusion. Près de **70 % des hommes et près de 50 % des femmes** se déclarent, d'après leurs réponses au questionnaire d'inclusion, comme exposés directement aux pesticides dans leurs activités d'élevage.

Tableau 8 - Expositions aux pesticides des sujets de la cohorte d'AGRICAN sur au moins un des 5 élevages ciblés à l'inclusion

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Impliqués dans au moins une des 5 élevages	57 342	74,5 ^a	43 969	73,9 ^a	101 311	74,3 ^a
Non impliqués dans les tâches listées	5 206	9,1 ^b	6 870	15,6 ^b	12 076	11,9 ^b
Non exposés aux pesticides	14 178	24,7 ^b	16 555	37,6 ^b	30 733	30,3 ^b
Exposés directement aux pesticides	37 958	66,2 ^b	20 544	46,7 ^b	58 502	57,7 ^b

a : pourcentage parmi ceux ayant travaillé sur une exploitation agricole

b : pourcentage parmi ceux impliqués dans au moins un des 5 élevages

Concernant les **expositions aux pesticides dans les 11 cultures investiguées** (Tableau 9), deux types de profil d'exposition parmi les cultures se distinguent :

- les grandes cultures (9 cultures parmi les 11) sont plus représentées chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs, la proportion de femmes exposées directement aux pesticides dans ces grandes cultures y est 3 à 4 fois moindre que la proportion d'hommes. Les tâches pouvant exposer indirectement aux pesticides tels que les semis ou encore les moissons/récoltes n'ont pas pu être prises en compte, du fait du manque de précision dans la caractérisation de ces tâches dans le questionnaire d'inclusion et/ou d'une littérature en expologie quasi-inexistante sur ces tâches.
- les 2 autres cultures, la viticulture et l'arboriculture, sont des cultures pérennes pour lesquelles les hommes et les femmes sont impliquées de façon égale. En viticulture, la proportion de femmes exposées uniquement de façon indirecte aux pesticides est élevée par rapport aux hommes (53 % *versus* 21 % des hommes). En arboriculture, la proportion de femmes impliquées dans la taille (seule tâche d'exposition indirecte retenue dans ce descriptif) est deux fois plus faible que la proportion d'hommes (11 % *versus* 22 %). Cette différence est encore plus importante pour l'exposition directe et indirecte (5 % des femmes *versus* 31 % des hommes).

Tableau 9 - Expositions directes ou indirectes aux pesticides des sujets de la cohorte pour les 11 cultures investiguées, d'après les données du questionnaire d'inclusion.

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Grandes cultures						
Prairies						
Impliqués dans cette culture	49 055	63,8 ^a	25 185	42,3 ^a	74 240	54,4 ^a
Exposés directement	18 749	38,2 ^b	2 641	10,5 ^b	21 390	28,8 ^b
Pomme de terres						
Impliqués dans cette culture	18 820	24,5 ^a	14 783	24,8 ^a	33 603	24,6 ^a
Exposés indirectement	7 567	40,2 ^b	1 498	10,1 ^b	9 065	27,0 ^b
Maïs						
Impliqués dans cette culture	32 533	42,3 ^a	7 622	12,8 ^a	40 155	29,4 ^a
Exposés directement	24 063	74,0 ^b	1 629	21,4 ^b	25 692	64,0 ^b
Blé et/ou orge						
Impliqués dans cette culture	43 089	56,1 ^a	14 334	24,1 ^a	57 423	42,1 ^a
Exposés directement	30 541	70,9 ^b	3 014	21,0 ^b	33 555	58,4 ^b
Pois fourragers et/ou féveroles						
Impliqués dans cette culture	6 702	8,7 ^a	1 647	2,8 ^a	8 349	6,1 ^a
Exposés directement	4 365	65,1 ^b	342	20,8 ^b	4 707	56,4 ^b
Betteraves fourragères et/ou sucrières						
Impliqués dans cette culture	15 976	20,8 ^a	8 483	14,3 ^a	24 459	17,9 ^a
Exposés directement	6 905	43,2 ^b	951	11,2 ^b	7 856	32,1 ^b
Tournesol						
Impliqués dans cette culture	7 899	10,3 ^a	1 164	2,0 ^a	9 063	6,6 ^a
Exposés directement	5 804	73,5 ^b	299	25,7 ^b	6 103	67,3 ^b
Colza						
Impliqués dans cette culture	10 775	14,0 ^a	1 900	3,2 ^a	12 675	9,3 ^a
Exposés directement	7 697	71,4 ^b	396	20,8 ^b	8 093	63,8 ^b
Tabac						
Impliqués dans cette culture	6 829	8,9 ^a	5 559	9,3 ^a	12 388	9,1 ^a
Exposés directement	3 501	51,3 ^b	993	17,9 ^b	4 494	36,3 ^b
Autres						
Arboriculture						
Impliqués dans cette culture	13 684	17,8 ^a	9 983	16,8 ^a	23 667	17,3 ^a
Exposés indirectement	2 977	21,8 ^b	1 055	10,6 ^b	4 032	17,0 ^b
Exposés directement	733	5,4 ^b	249	2,5 ^b	982	4,1 ^b
Exposés indirectement et	4 258	31,1 ^b	474	4,7 ^b	4 732	20,0 ^b
Vignes						
Impliqués dans cette culture	26 944	35,0 ^a	18 570	31,2 ^a	45 514	33,4 ^a
Exposés indirectement	5689	21,1 ^b	9 742	52,5 ^b	15 431	33,9 ^b
Exposés directement	1563	5,8 ^b	227	1,2 ^b	1 790	3,9 ^b
Exposés indirectement et	14 676	54,5 ^b	1529	8,2 ^b	16 205	35,6 ^b

a : pourcentage parmi ceux ayant travaillé sur une exploitation agricole ; b : pourcentage parmi ceux ayant été impliqués dans la culture considérée

Concernant les **expositions aux pesticides dans les 5 types d'élevage investigués** (Tableau 10), les femmes et les hommes de la cohorte sont impliqués dans des proportions similaires pour trois de ces élevages (bovins, ovins/caprins et cochons). En revanche, les femmes sont nettement plus impliquées dans les élevages de volaille que les hommes (42 % *versus* 24 %) mais moins impliquées dans les élevages équins (12 % *versus* 23 %). Pour chacun de ces élevages, les hommes sont plus fréquemment exposés aux pesticides que les femmes. A noter que la proportion de femmes exposées directement aux pesticides en élevages est nettement plus élevée que sur les cultures (entre 12 et 43 % en élevages, contre 9 à 21 % en cultures).

Tableau 10 - Expositions directes aux pesticides des sujets d'AGRICAN pour les 5 élevages investigués, d'après les données du questionnaire d'inclusion dans la cohorte.

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Bovins						
Impliqués dans cet élevage	51 999	67,6 ^a	38 896	65,4 ^a	90 895	66,6 ^a
Exposés directement	33 580	64,6 ^b	16 835	43,3 ^b	50 415	55,5 ^b
Ovins/caprins						
Impliqués dans ces élevages	9 047	11,8 ^a	6 523	11,0 ^a	15 570	11,4 ^a
Exposés directement	4 259	47,1 ^b	2 048	31,4 ^b	6 307	40,5 ^b
Cochons						
Impliqués dans cet élevage	16 630	21,6 ^a	15 900	26,7 ^a	32 530	23,8 ^a
Exposés directement	8 172	49,1 ^b	4 192	26,4 ^b	12 364	38,0 ^b
Chevaux						
Impliqués dans cet élevage	17 409	22,6 ^a	7 385	12,4 ^a	24 794	18,2 ^a
Exposés directement	2 970	17,1 ^b	893	12,1 ^b	3 863	15,6 ^b
Volaille						
Impliqués dans cet élevage	18 276	23,8 ^a	24 740	41,6 ^a	43 016	31,5 ^a
Exposés directement	8 897	49,2 ^b	7 258	29,3 ^b	16 245	37,8 ^b

a : pourcentage parmi ceux ayant travaillé sur une exploitation agricole.

b : pourcentage parmi ceux ayant été impliqués dans l'élevage considéré.

3.2 État des lieux des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activité non agricoles

3.2.1 Identification des secteurs d'activité non agricoles, professions et/ou travaux de ces secteurs ayant exposé ou exposant aux pesticides

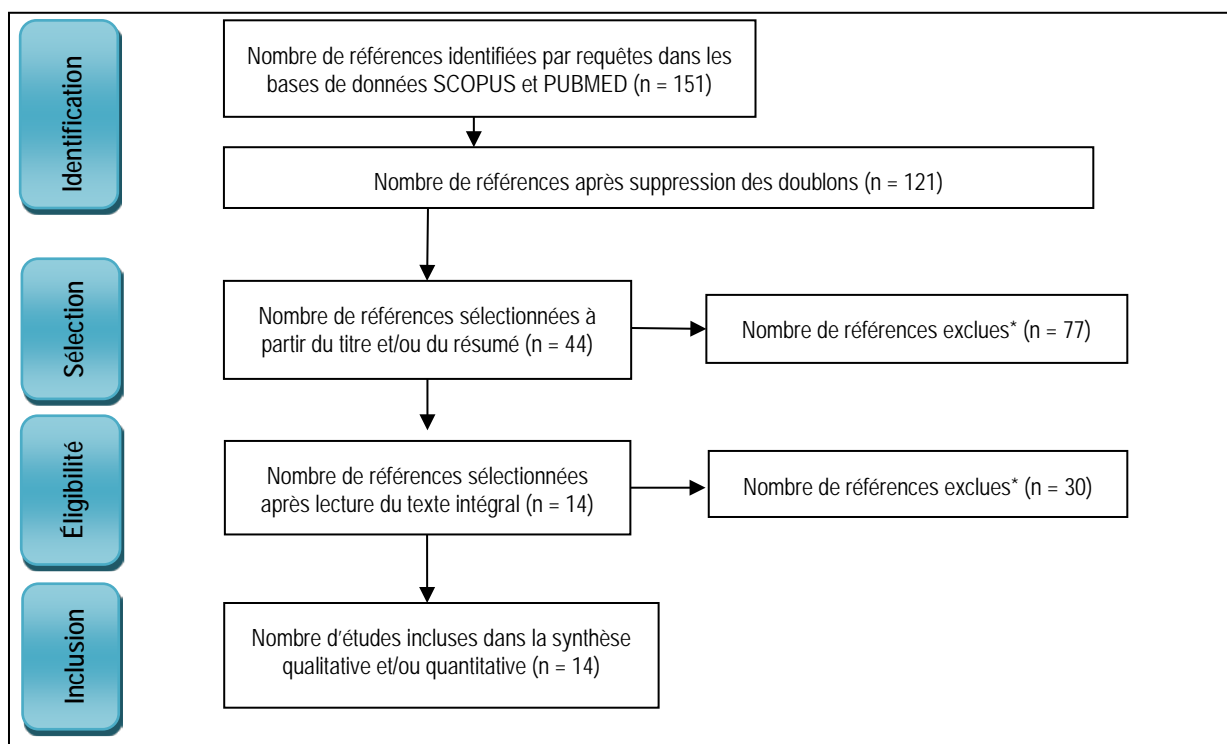
Les principales caractéristiques et le type de résultats des études retenues pour l'identification des secteurs d'activité non agricoles, des professions/travaux associés à ces secteurs ayant

exposé ou exposant aux pesticides sont mentionnés dans le Tableau 11. Ces études sont décrites plus en détail ci-dessous.

3.2.1.1 Revue de la littérature scientifique

Des requêtes ont été effectuées sur les moteurs de recherche bibliographique Scopus et Pubmed, à partir des équations de recherche circonscrites au territoire français décrites en annexe p.252.

La stratégie de recherche est restituée dans le diagramme de flux Prisma ci-dessous (Figure 5). Sur cette base, 14 publications ont été jugées pertinentes après lecture du texte intégral et permettent d'identifier de potentiels secteurs d'activité non agricoles, professions et/ou travaux de ces secteurs ayant exposé ou exposant aux pesticides.



*Les références traitant exclusivement de travailleurs agricoles, de travailleurs de secteurs non agricoles hors territoire français ont notamment été exclues.

Figure 5- Diagramme de flux PRISMA adapté à la recherche des expositions professionnelles aux pesticides de travailleurs de secteurs non agricoles

Travaux en lien avec la lutte antiparasitaire

Ambroise et *al.* (Ambroise 2005) ont exploré l'hypothèse d'une relation entre la survenue de cancers et l'exposition professionnelle à une large gamme de pesticides des travailleurs municipaux des services de lutte antiparasitaire, *via* une étude de mortalité cas-témoins entre 1979 et 1994 nichée dans une cohorte française suivie de 1979 à 2000. En l'absence de données rétrospectives d'exposition, les auteurs ont développé une matrice emploi-exposition sur la base de dossiers administratifs d'historiques des emplois, d'entretiens avec des travailleurs anciens et actuels sur le lieu de travail, de description historique des activités et

d'informations pertinentes relatives aux expositions et aux conditions de travail. Cette matrice prend en compte quatre nuisances (le formaldéhyde, l'oxyde d'éthylène, les insecticides et rodenticides) et quatre catégories d'emploi :

- 1) les applicateurs en charge de la désinfection dans les habitations, potentiellement les plus exposés aux insecticides et rodenticides ;
- 2) les travailleurs ayant utilisé des stérilisateurs en atelier ;
- 3) les contremaîtres travaillant avec les applicateurs ;
- 4) les superviseurs exposés de façon intermittente.

Les résultats de la matrice ne sont pas présentés dans l'article ; néanmoins, l'étude indique que la durée moyenne de l'emploi pour chaque sujet était de $25,8 \pm 10,7$ ans.

La plupart des individus de la cohorte (au total 181 hommes) ont été exposés aux quatre nuisances. En effet, 99 % des sujets ont été exposés au formaldéhyde, 77 % à l'oxyde d'éthylène, 97 % aux insecticides et 97 % aux rodenticides. Il est rapporté en particulier qu'un seul sujet (9 personnes-années) n'a été exposé à aucune de ces nuisances, 5 sujets (94 personnes-années) ont seulement été exposés au formaldéhyde, 35 sujets (666 personnes-années) ont été exposés à toutes les nuisances sauf l'oxyde d'éthylène. Enfin, les 140 autres sujets de la cohorte (2338 personnes-années) ont été exposés à toutes les nuisances. Selon l'article, cela s'explique par le fait que les travailleurs de ce secteur commençaient toujours leur carrière dans les activités de désinfection des habitations puis évoluaient de poste en poste tout au long de leur carrière professionnelle.

Par ailleurs, cette étude retrace l'évolution au cours du temps des activités menées au sein de ce secteur professionnel :

- de 1940 à 1960, les activités étaient centrées sur la lutte contre les infestations de puces, poux et gale et la transmission de la tuberculose ; des campagnes étaient menées par les services municipaux pour se débarrasser des insectes ou des microorganismes à la fois dans les maisons d'habitation, pour les locaux et les meubles, et dans des centres de lutte antiparasitaire, pour les vêtements ou matelas, au moyen de stérilisateurs à vapeur ou d'un nombre limité de produits principalement pulvérisés (formaldéhyde ou sels métalliques) ;
- à partir de 1950, lutte contre les rongeurs *via* la pulvérisation d'anticoagulants ;
- les années 1960 ont été marquées par la diversification des produits chimiques utilisés, en lien avec un approvisionnement commercial en produits plus large et l'apparition de nouveaux insectes cibles (mites et termites) ;
- la fin des années 1960 a montré l'émergence d'activités de désinfection qui avaient été développées pour des matériels hospitaliers avec l'utilisation de stérilisateurs au formaldéhyde ou à l'oxyde d'éthylène. Cette activité représentait la part la plus importante du temps de travail durant les années 1970 pour disparaître en 1994.

Durant 20 ans, l'importance des activités de lutte antiparasitaire au sein des services municipaux a diminué à mesure que le nombre de sociétés privées spécialisées dans la lutte antiparasitaire augmentait et qu'apparaissait les nouvelles activités d'échantillonnage

environnemental et de contrôle analytique. A cette même période, le niveau de protection a augmenté avec l'utilisation de moyens de protection individuelle et le recours à des produits chimiques présentant un faible potentiel d'exposition. Les activités de ce secteur se sont ensuite réduites au contrôle de l'environnement et à la lutte contre les insectes et rongeurs dans les habitations. Ces dernières activités représentent en 2005 respectivement 80 et 20 % des activités des travailleurs employés dans la lutte antiparasitaire. Avant les années 1970, il n'y avait aucune traçabilité possible des composés chimiques utilisés par les travailleurs car chaque atelier choisissait et commandait ses produits sans les enregistrer. Pour les années 1970, avec la centralisation des achats, les listes de produits disponibles indiquent une utilisation de plus de 60 produits chimiques appartenant notamment à la famille des carbamates, organochlorés et organophosphorés. Cependant, aucune information n'est disponible pour pouvoir estimer l'exposition aux rodenticides et insecticides à l'échelle individuelle.

L'exposition professionnelle aux pesticides dans le cadre de la lutte antiparasitaire est aussi abordée dans la MEE PESTIPOP et décrite précédemment dans le chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** L'objectif de cette matrice est d'évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides au sein de la population générale en France. Pour rappel, l'indicateur d'exposition rapporté est la probabilité d'exposition, correspondant à la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné, couplée à une évaluation de sa fiabilité (faible, moyenne ou élevée).

Cette étude a permis de collecter des données entre 2004 à 2006 et concerne des professions et secteurs remontant à 1929, correspondant à 2559 emplois (combinaisons de professions et secteurs). Parmi les 209 emplois exposant aux pesticides, 152 emplois (73 %) concernaient des secteurs non agricoles. Sur ces 152 emplois, 105 (69 %) avaient une probabilité d'exposition élevée aux pesticides. Le niveau de fiabilité était élevé pour 72 (47 %) de ces emplois, moyen pour 56 (37 %) et faible pour 24 (16 %). Ces expositions professionnelles de secteurs non agricoles étaient notamment associées aux activités de lutte antiparasitaire (19 emplois, 13 %). L'exposition à des catégories fonctionnelles de pesticides, disponible pour 59 (39 %) de ces 152 emplois, était représentée principalement par les insecticides (41 emplois, 27 %), suivi des fongicides (26 emplois, 17 %) et des herbicides (21 emplois, 14 %), une exposition à deux et trois catégories fonctionnelles de pesticides étant retrouvée respectivement pour 15 % et 4 % des 152 emplois. L'exposition indirecte des travailleurs de secteurs non agricoles était plus fréquente que l'exposition directe (70 % contre 39 %). Des informations sur les substances actives et les nuisibles ciblés étaient disponibles respectivement et uniquement pour 10 (7 %) et 12 (8 %) de ces emplois.

Travaux en lien avec la préservation du bois et la construction

Les risques professionnels liés au travail du bois, en particulier ceux liés à l'utilisation de produits de préservation du bois, ont été décrits par Catilina (Catilina 1981). Ces produits, aux propriétés essentiellement fongicides et insecticides, peuvent être :

- des préparations hydrosolubles de sels divers, contenant généralement les composés suivants (en poudre ou en perles) à dissoudre dans l'eau : composés de l'arsenic (arséniates, oxydes), composés du chrome (bichromates alcalins), composés du bore (borate, acide borique, complexe boracique), composés du fluor (fluorure, fluoro-

silicate, fluoro-borate), composés du cuivre (sulfate, oxyde de cuivre), composés organiques (présentés sous forme de sels tels que le pentachlorophénate de sodium) ; pouvant être associés de la manière suivante :

- solution composée de chrome, cuivre et arsenic, ou
- solution composée de chrome, fluor et bore.

Les formulations commerciales associées sont notamment Cryptogil® de la société Xylochimie, Basilit® de Solvay Bayer et Hydrasil® de la société Weyl.

- des mélanges de substances organiques de synthèse dissoutes dans des solvants pétroliers, avec pour substance active :
 - le pentachlorophénol aux propriétés fongicides (concentration habituelle d'environ 5 %) ;
 - le lindane aux propriétés essentiellement insecticides (concentration de l'ordre de 1 %).

Les noms commerciaux correspondant aux mélanges contenant ces substances actives sont, par exemple, le Xylophène® de la société Xylochimie et le Xylamon® de Solvay Bayer.

- des produits dits « naturels » qui proviennent de la distillation du bois et de la houille tels que la créosote et le carboléum.

Ces produits de préservation du bois, encore utilisés aujourd'hui³¹, peuvent être mis en œuvre selon quatre procédés de traitement :

- *le remplacement de sève dans le bois frais (perfusion sous pression) ;*
- *la diffusion de sels solubles dans le bois humide (trempage) ;*
- *l'imprégnation forcée (aspersion combinée avec des effets de dépression ou de surpression) ;*
- *l'imprégnation par capillarité (trempage ou aspersion).*

Ces traitements de préservation du bois peuvent être, par exemple, mis en œuvre sur les poteaux utilisés comme support de lignes électriques et téléphoniques aériennes, sur les rails ferroviaires ou encore sur les piquets et bois de construction de hangars et d'abris divers en milieu rural. Avec les progrès réalisés concernant la formulation des pesticides et les technologies pour le traitement du bois, l'exposition professionnelle liée aux activités de préservation du bois est désormais associée aux activités de sciage, de traitement des charpentes ou à la finition des ouvrages. Dans le cadre de la finition d'ouvrages, le traitement de préservation se fait par application au pistolet ou au pinceau (parfois par aspersion sous tunnel). Concernant le traitement des charpentes, l'application du produit est réalisée par pulvérisation au pistolet et injection dans les bois, sous pression, après avoir posé des injecteurs aux emplacements qui nécessitent un traitement.

La MEE PESTIPOP, décrite par Carles et *al.* (Carles et *al.* 2018), traite également de l'exposition professionnelle aux pesticides dans des emplois liés aux activités de préservation

³¹ Cf <https://catalogue-bois-construction.fr/wp-content/uploads/2017/05/5101-produits-de-pr%C3%A9servation.pdf>; consulté le 28 janvier 2021

du bois. Parmi les 152 emplois de secteurs non agricoles étudiés, une exposition aux pesticides a été identifiée pour 103 emplois (68 %) dans le secteur de préservation du bois. La matrice est plus spécifiquement décrite pour cette filière avec le détail des indicateurs d'exposition pour chaque emploi identifié par un code NAF et PCS dans ce secteur. Ainsi, 33 emplois, correspondant à 60 observations faites dans l'étude CERENAT, ont été identifiés dans cette filière. La majorité de ces 33 emplois n'a pas été exposée aux pesticides (76 % des emplois). Parmi les 8 emplois considérés comme exposés aux pesticides, 6 avaient une forte probabilité d'exposition (≥ 50 %) :

- 100 % de probabilité d'exposition pour les professions de : plâtrier (niveau de fiabilité élevé) et manutentionnaire (niveau de fiabilité moyen) lors d'activités de construction de maisons individuelles ; charpentier en bois qualifié pour les activités de construction de bâtiments divers (niveau de fiabilité élevé) et ouvrier qualifié d'entretien général des bâtiments pour les activités de construction de bâtiments divers (niveau de fiabilité élevé) ;
- 67 % de probabilité d'exposition pour la profession de menuisier qualifié du bâtiment pour les activités de construction de bâtiments divers (niveau de fiabilité élevé) ;
- 50 % de probabilité d'exposition pour la profession de conducteur de travaux non cadre en Bâtiment travaux publics (BTP) pour les activités de construction de bâtiments divers (niveau de fiabilité élevé).

Une faible probabilité d'exposition a été estimée pour 2 emplois (14 et 13 % de probabilité d'exposition pour les maçons qualifiés pour les activités de construction de maisons individuelles ou de bâtiments divers respectivement ; niveaux de fiabilité élevés). Une exposition directe a été rapportée pour les professions de plâtrier, maçon dans le cadre des activités de construction de maisons individuelles, ainsi que pour les emplois de conducteur de travaux non cadre en BTP et ouvrier d'entretien général des bâtiments dans le cadre des activités de construction de bâtiments divers. En revanche, une exposition indirecte a été indiquée pour les professions de manutentionnaire et de maçon (construction de bâtiments divers), avec pour ce dernier, seulement 25 % de réponse sur l'ensemble des observations faites. Enfin, la profession de menuisier qualifié du bâtiment présentait une situation d'exposition à la fois directe et indirecte. Les emplois de plâtrier, manutentionnaire, conducteur de travaux, charpentier et ouvrier d'entretien général des bâtiments étaient finalement les plus exposés en raison du contact avec les produits utilisés pour la préservation du bois ou par contact avec du bois traité. En effet, il est indiqué que le plâtrier était exposé au bois traité, le manutentionnaire et le charpentier au bois traité, aux insecticides, aux fongicides et au xylophène (solution insecticide destinée au traitement du bois), le conducteur de travaux et l'ouvrier d'entretien au bois traité, aux insecticides et aux fongicides.

L'exposition professionnelle aux pesticides dans la filière du bois est aussi mise en évidence dans l'étude de Bertin et *al.* (Bertin 2018), dont l'objectif était de caractériser des expositions professionnelles multiples à des cancérogènes, parmi lesquels des pesticides et le formaldéhyde. Les 1017 participants de cette étude étaient des patients atteints de cancers, principalement respiratoires, inclus dans la cohorte permanente du GISCOP 93 (Groupement d'Intérêt Scientifique sur les Cancers d'Origine Professionnelle) entre mars 2002 et décembre 2010. Ces patients ont été inclus *via* trois hôpitaux de Seine-Saint-Denis (93) sur la base de diagnostics de cancer confirmés par histologie pour des localisations primitives susceptibles d'être en rapport avec des expositions professionnelles. La reconstitution de la chronologie

des parcours professionnels des patients, ainsi que la documentation des travaux exercés à chaque poste et de l'environnement dans lequel ces travaux avaient été effectués, ont été réalisées sur la base d'entretiens menés avec les patients par des sociologues. Ces entretiens ont été, par la suite, soumis à un comité d'experts pluridisciplinaire pour l'évaluation de la description de chaque poste de travail au regard d'une liste de 53 agents cancérigènes reconnus pour être présents en milieu professionnel. L'éligibilité des patients à une demande de reconnaissance en maladie professionnelle a aussi été examinée. Pour les 1017 patients inclus, 6087 postes ont été expertisés. Une exposition aux pesticides a été déterminée pour 75 postes, une exposition au formaldéhyde pour 159 postes, tandis que 24 postes étaient co-exposés à une substance pesticide et au formaldéhyde. L'exposition aux pesticides concernait majoritairement des travailleurs agricoles (34 postes) et des travailleurs du bois (menuisier, ébéniste) (26 postes). L'exposition au formaldéhyde ne concernait que des postes hors travailleurs agricoles dont 42 postes liés au travail du bois. La co-exposition aux pesticides et au formaldéhyde ne concernait quasiment que des postes dans l'ébénisterie et la menuiserie (21 postes). A noter qu'il n'a pas été possible de déterminer si l'exposition au formaldéhyde à ces postes de travail était liée à une utilisation en tant que biocide ou pour d'autres fonctions.

Dans l'étude de Baldi et *al.* (Baldi et al. 2003), l'hypothèse d'une relation entre une exposition professionnelle aux pesticides cumulée sur une carrière professionnelle et les maladies neurodégénératives a été étudiée entre 1992 et 1998 dans une cohorte de 1507 personnes âgées de 65 ans ou plus résidant en Gironde. A la 5^{ème} année de suivi, un historique détaillé de la carrière (emplois codifiés en utilisation la classification de l'Insee) a été généré pour chaque sujet à partir de questionnaires spécifiques remplis lors d'un entretien individuel en face à face. La probabilité et le niveau d'exposition aux pesticides (incluant les insecticides, les herbicides et les fongicides) par emploi ont été estimés par un panel de six experts. Cette évaluation a permis d'établir une MEE. Concernant les emplois de secteurs non agricoles étudiés, les charpentiers et artisans de meubles sont identifiés comme étant exposés aux pesticides.

Travaux en lien avec le secteur du jardinage et du paysagisme

Différents emplois ou travaux liés au secteur du jardinage et au paysagisme ont été identifiés comme exposant aux pesticides dans plusieurs publications de la littérature scientifique : à savoir, les emplois de jardiniers (Lepitre 2020; Baldi et al. 2003; Kalfa et al. 2015), les travaux de traitements des parcs et jardins (Carles et al. 2018), les ouvriers des espaces verts (Brun-Fraulob et al. 1994) et les emplois de gardiens de stade (vraisemblablement *via* une exposition indirecte aux pelouses traitées) (Kalfa et al. 2015).

Par ailleurs, les publications de Bouvier et *al.* (Bouvier et al. 2006a, 2006b) ont permis d'identifier les jardiniers de serres de jardins botaniques publics et des fleuristes exerçant dans des magasins comme des professionnels exposés aux pesticides.

L'exposition de travailleurs à 7 pesticides organophosphorés (OP) a été évaluée dans le cadre d'une étude cas-témoins conduite de février à décembre 2002 en région parisienne par Bouvier et *al.* (Bouvier et al. 2006a). Parmi les 7 pesticides étudiés, 3 étaient des éthyl-OP (chlorpyrifos, diazinon et éthyl-parathion) et 4 des méthyl-OP (dichlorvos, fenthion, malathion et méthyl-parathion). Au total, 21 travailleurs dont 5 jardiniers de deux serres dans des jardins botaniques publics, 7 fleuristes dans 3 magasins et 9 personnes exerçant dans 3 services d'une école vétérinaire et 20 sujets supposés non exposés professionnellement, tous âgés de

plus de 18 ans, ont fait partie de cette étude de manière volontaire. L'étude indique que les jardiniers de serre, les fleuristes et les vétérinaires ne portaient pas de gants de protection pour la plupart de leurs activités. Des prélèvements atmosphériques ainsi que des prélèvements urinaires et des mesures de contamination des deux mains *via* des frottis ont été réalisés dans cette étude. Les résultats obtenus permettent d'indiquer que les jardiniers travaillant dans des serres et des fleuristes dans des magasins sont exposés aux pesticides à la fois par inhalation et par voie cutanée. La documentation des expositions a également été renseignée par le biais d'un questionnaire rempli par les participants de l'étude permettant de documenter les usages de méthidation, de méthyl-parathion et de malathion par des jardiniers travaillant dans des serres en 2002 ainsi que l'utilisation durant l'année de 16 autres OP dont le chlorpyrifos, le dichlorvos et l'éthyl-parathion.

L'étude montre que les fleuristes étaient principalement exposés par inhalation aux méthyl-OP, largement utilisés en France pour le traitement des plantes et des fleurs contre divers parasites.

A partir de renseignements fournis par les services techniques des collectivités locales d'Alsace, l'étude de Brun-Fraulob *et al.* (Brun-Fraulob *et al.* 1994) indique que les ouvriers des espaces verts des collectivités locales mais aussi des offices publics d'habitation à loyer modéré (HLM), des copropriétés, des services paysagers des routes et autoroutes, des services d'entretien des entreprises sont concernés par l'emploi de produits phytopharmaceutiques tels que :

- des insecticides organochlorés dont la pénétration se fait par voie cutanée, digestive et respiratoire ;
- des organophosphorés dont la pénétration est surtout cutanée et/ou respiratoire ;
- des carbamates (carbaryl, Baygon®, dimétan, aldicarbe (Temik®), isolane, méthomyl (Lannate®)) ;
- des pyréthriinoïdes de synthèse (perméthrine, alléthrine) dont la pénétration est surtout respiratoire et/ou digestive ;
- des herbicides, tels que des dérivés du bipyridilium (paraquat, diquat, morfamquat) dont la pénétration est surtout digestive, des dérivés nitrés phénoliques (DNPB, DNOC) dont la pénétration est possible par toutes les voies d'exposition, des benzonitriles (ioxynil, dichlobénil, bromoxynil), des phytohormones (aryloxyacides), le glyphosate, des herbicides carbamates, des herbicides dérivés de l'urée (monuron, linuron, diuron), les diazines et triazines (atrazine, simazine, desmétryne, terbutryne, amidazole), le sulfate de fer, les chlorates de sodium, de potassium et de calcium, la cyanamide calcique ;
- des fongicides organiques (dérivés de l'acide carbamique (ferbame, zirame, manèbe, zinèbe, mancozèbe) ou dérivés des phénols (pentachlorophénol ou tétrachlorophénol)) ou minéraux (fongicides soufrés, sels de cuivre) ;
- des raticides (les raticides anticoagulants les plus utilisés en France en 1994 étant indiqués comme étant des inhibiteurs de la vitamine K).

Travaux en lien avec des emplois et professions liées aux soins des animaux

Les publications de Bouvier et *al.* (Bouvier et al. 2006a, 2006b), décrites précédemment identifient également les vétérinaires comme des professionnels exposés aux pesticides (via la réalisation de mesures quantitatives des expositions). L'étude montre également que, parmi les pesticides organophosphorés, les vétérinaires sont principalement exposés par inhalation aux éthyl-OP et que le diazinon serait largement utilisé en France dans les colliers pour animaux de compagnie (Bouvier et al. 2006a). Les publications de Baldi et *al.* (Baldi et al. 2003) et Kalfa et *al.* (Kalfa et al. 2015) rapportent respectivement la profession de vétérinaire et les emplois liés aux soins des animaux comme des activités impliquant des expositions aux pesticides.

Travaux en lien avec le transport maritime des marchandises dans des conteneurs

L'exposition professionnelle à des fumigants ou pesticides de dockers a été étudiée par Lucas et *al.* (Lucas, Budnik, and Baur 2019). Cette étude visait d'une part à améliorer les connaissances concernant les effets sur la santé, liés à certaines substances toxiques introduites dans les conteneurs, notamment le formaldéhyde, la phosphine, le bromure de méthyle, le fluorure de sulphuryle, l'oxyde d'éthylène, le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane et la chloropicrine. D'autre part, l'objectif était de valider un questionnaire créé par la société européenne de médecine du travail et environnementale (EOM - European Society for Environmental and Occupational Medicine) pour l'évaluation clinique de l'exposition professionnelle à ces produits. Cette étude, réalisée en octobre et novembre 2014, a inclus 125 dockers (d'âge médian 33 ans et travaillant en moyenne depuis 10 ans sur le lieu de travail) provenant de 2 ports français (100 provenant du Havre et 25 de Brest) venus pour un (ré)-examen médical de routine dans le centre professionnel. A noter que les 2 ports sont différents en termes de taille et de trafic de conteneurs. Les dockers du Havre gèrent uniquement le trafic de conteneurs tandis que les dockers de Brest gèrent en plus le transport de céréales et d'hydrocarbures en vrac. Cent trois travailleurs ont déclaré travailler comme docker ; les autres emplois incluaient des techniciens en réfrigération (5), des responsables (4) et des ouvriers citerniers ou conducteurs d'engins portuaires (13).

Le questionnaire a été renseigné lors d'entretiens en face à face ou lors d'un débriefing des travailleurs par un médecin du travail ou un infirmier du centre professionnel. Dans le second cas, toutes les réponses ont été confirmées lors d'un entretien en face à face avec un médecin du travail ou un infirmier. Les objectifs étaient de limiter la mauvaise compréhension des questions et accroître la pertinence de l'évaluation de l'exposition avec des informations et explications données aux travailleurs. Le taux de réponse élevé (124/125) a confirmé l'efficacité de la méthode.

Au total, 83,5 % des participants ont déclaré ne pas avoir été exposés à des fumigants ou pesticides issus des conteneurs. Au vu de ce pourcentage élevé, les auteurs supposent que les expositions individuelles de niveau faible ou moyen n'ont pas été identifiées en raison du manque de connaissances pour relier des symptômes non spécifiques aux dangers rencontrés sur le lieu de travail. Seuls 5 travailleurs ont déclaré être toujours en contact avec la phosphine, 1 avec le dichlorure de méthylène et 11 avaient été exposés dans le passé. Quatre des techniciens en réfrigération ont répondu qu'ils étaient toujours exposés. Concernant les EPI, 28 travailleurs ont mentionné en avoir porté un régulièrement, 51 jamais, les autres n'ont pas

répondu. Parmi les dispositifs de protection individuelle, les gants étaient portés par 75 % des travailleurs, les masques respiratoires pour la poussière par 50 %, le masque respiratoire pour les gaz et solvants par 43 % et les vêtements de protection par 32 %. Les techniciens en réfrigération ont déclaré de manière significative porter davantage d'EPI que les autres travailleurs ($p < 0,01$). Dans le sous-groupe des techniciens en réfrigération, il n'y avait pas de relation significative entre l'exposition aux fumigants et le temps moyen de travail sur le lieu de travail.

Actuellement, les dockers doivent manipuler des conteneurs mais n'ont pas à les ouvrir ou les décharger. Ils ne le font que si les conteneurs sont endommagés ou afin d'aider les douaniers. Cependant, les techniciens en réfrigération lavent régulièrement les conteneurs après leurs opérations de maintenance. Pendant le lavage, ils peuvent être exposés à des fumigants résiduels (comme la poudre de phosphore d'aluminium, le bromure de méthyle à partir de plaquettes de bois traitées dans les conteneurs ou de marchandises encore présentes dans les conteneurs). Une autre source d'exposition possible est la dégradation naturelle du plancher des conteneurs. Les auteurs rapportent par ailleurs les résultats d'autres études. En octobre 2015, 4 travailleurs ont été exposés à la phosphine au Havre lors du déchargement de conteneurs d'importation dans un entrepôt. Un déménageur a aussi décrit une exposition aiguë à la phosphine lors d'un déchargement de meubles en provenance d'Amérique du Sud. Le type d'agents toxiques volatils diffère selon les lieux de travail et les tâches. La phosphine, le bromométhane et le 1,2-dichloroéthane sont les fumigants les plus fréquemment utilisés dans les conteneurs de transport. Ceci est particulièrement important pour les travailleurs qui ouvrent et entrent les premiers dans les conteneurs, c'est-à-dire les dockers, agents des douanes, agents des autorités portuaires, agents du consignataire, magasiniers et déménageurs. Pendant le déchargement des marchandises, le piégeage de gaz ou l'activation du phosphore d'aluminium, du bromométhane à partir de granulés de bois est possible. La situation est identique pour les techniciens en réfrigération. Pour les travailleurs des plateformes logistiques et ceux travaillant dans les entrepôts, le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane sont fréquemment trouvés lors du déchargement des conteneurs. Ainsi, les fumigants retrouvés dans les atmosphères des conteneurs peuvent être à l'origine d'expositions professionnelles lors du déchargement des conteneurs pour différents types de travailleurs : le personnel portuaire, les dockers, le personnel travaillant dans les entrepôts et les employés des plateformes logistiques. Les expositions aux fumigants peuvent également concerner d'autres travailleurs tels que des magasiniers, des conducteurs de camion, des vendeurs *via* de possibles dégagements de fumigants à partir des matériaux d'emballage des marchandises transportées.

Travaux en lien avec la désinsectisation des avions dans la lutte contre la propagation de maladies à transmission vectorielle

Une revue systématique de la littérature (Pang et al. 2020) met en évidence l'exposition professionnelle du personnel d'équipage à des produits de désinsectisation (pyréthrianoïdes de synthèse) utilisés pour lutter contre la propagation de maladies à transmission vectorielle. Cette revue a été identifiée au travers d'une requête complémentaire étendant la zone de recherche de la France à l'international afin de renseigner les expositions des travailleurs de ce secteur d'activité qui avait été évoqué lors de l'audition de l'association Phyto-Victimes (voir annexe p.308). Cette revue cite notamment une étude française (Guillet et al. 1998) qui

rapporte que, dans le cadre de contrôles menés à l'aéroport Charles de Gaulle sur des vols identifiés comme les plus à risque de transmission de la malaria, 73 % et 87 % des vols étaient correctement désinsectisés respectivement en 1995 et 1996. Le site du Ministère des Solidarités et de la Santé rappelle les trois méthodes de désinsectisation des aéronefs préconisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)³², à savoir :

- « cales enlevées » : cette méthode est employée une fois les passagers à bord, les portes fermées et l'aéronef prêt à décoller. L'aéronef est traité par des membres de l'équipage qui circulent dans la cabine en pulvérisant un insecticide à action rapide (« knockdown ») à la dose prescrite, à l'aide de bombes aérosols à usage unique de modèle approuvé ;
- pulvérisation avant le vol et en début de descente : cette méthode est semblable à la précédente, si ce n'est que le traitement de la cabine est pratiqué au sol, avant l'embarquement des passagers, à l'aide d'un aérosol contenant un insecticide rémanent ;
- traitement rémanent : cette méthode consiste à pulvériser à intervalles réguliers un insecticide rémanent sur les surfaces internes de l'aéronef, à l'exclusion de celles qui servent à la préparation des repas.

Ces méthodes indiquent que ce sont des membres de l'équipage qui sont chargés de la désinsectisation.

La revue systématique de Pang et *al.* indique que les produits insecticides recommandés par l'OMS pour la désinsectisation des avions sont la perméthrine pour un traitement rémanent et la D-phénothrine pour une action rapide (« knockdown »). Leurs utilisations ont été introduites dans les années 1990.

Travaux en lien avec le secteur de la recherche

Mas et *al.* (Mas et al. 1993) ont assuré entre 1988 à 1991 un suivi médical et biologique (prélèvements sanguins semestriels pour le dosage de cholinestérases) de 101 travailleurs (76 hommes et 25 femmes) travaillant au contact direct de composés organophosphorés dans un centre de recherche. Ces sujets étaient exposés *via* des tâches de synthèse chimique à l'échelle de laboratoires ou de pilotes, la réalisation d'analyses de pureté, de stabilité et d'études de toxicité. Les conditions de travail impliquaient des mesures de sécurité importantes : sorbonnes avec filtres et port de protection individuelle obligatoire.

Une étude ayant pour objectif de décrire des cas d'intoxications à des produits phytosanitaires rapportés sur la période 2012-2016 auprès des centres anti-poison français a également permis d'identifier le secteur de la recherche comme exposant aux pesticides (Boucaud-Maitre et al. 2019). En effet, parmi les 40 cas d'intoxication rapportés et liés à des expositions professionnelles, les auteurs indiquent que certains avaient eu lieu au sein d'organismes de

³² <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/securite-sanitaire/article/controle-sanitaire-des-aeronefs>, consulté le 13/01/2021

recherche publics (5 cas). Plus largement, l'objectif de cette étude était de documenter les substances actives incriminées, la fréquence, temporalité et distribution spatiale des cas reportés ainsi que le contexte de leurs utilisations, soit par des professionnels (agriculteurs) ou des particuliers. Elle a permis de souligner que les dates d'interdiction de mise sur le marché de substances ne peuvent être considérées afin d'exclure d'éventuelles expositions professionnelles postérieures, notamment du fait de la poursuite de l'utilisation des stocks de substances existants ou par l'import à partir de pays frontaliers où une mise sur le marché des substances actives reste autorisée.

Travaux liés à l'utilisation de pesticides dans les textiles

Nisse et *al.* (Nisse et al. 2001) ont conduit une étude cas-témoins afin d'évaluer la relation entre des facteurs professionnels ou environnementaux et les syndromes myélodysplasiques (SMD) sur 204 patients nouvellement diagnostiqués entre septembre 1991 et février 1996 dans le département d'hématologie de l'hôpital universitaire de Lille. Des informations relatives à l'historique de carrière des participants et à toute exposition à une liste d'environ 70 sources de danger incluant le formaldéhyde, des pesticides et des traitements de conservation du bois ont notamment été recueillies lors d'un entretien *via* un questionnaire. Les auteurs ont notamment mis en évidence une association entre l'apparition de SMD et le fait de travailler dans le secteur du textile par des analyses multivariées (OR = 3,66 ; IC 95 % [1,9 – 7,9]). Le risque accru de SMD chez ces travailleurs peut être expliqué, selon les auteurs, par le fait que les fibres (coton, lin) sont souvent traitées, notamment celles qui sont importées.

Autres travaux potentiellement exposant aux pesticides

L'étude de Baldi et *al.* (Baldi et al. 2003) décrite précédemment mentionne le poste de pompier comme impliquant des expositions aux pesticides.

Une étude suédoise indique l'utilisation de diphényle dans une usine de fabrication de papier imprégné de ce fongicide pour le conditionnement et la conservation des agrumes (Wastensson et al. 2006). Les auteurs étudient la relation causale entre la maladie de Parkinson et l'exposition au diphényle de travailleurs suédois dans ce secteur. Cette publication mentionne, par ailleurs, une étude française de Weil et *al.* (Weil, Kusterer, and Brogard 1965) rapportant des cas d'intoxications d'ouvriers employés à la fabrication de papier d'emballage imprégné de diphényle ayant conduit à la survenue de nausées, de vomissements et de toux. Le diphényle, présent dans l'atmosphère sous forme de fines paillettes cristallines, est décrit comme fortement irritant à la fois pour les muqueuses conjonctivales et les muqueuses aériennes. Bien qu'aucune donnée ne soit fournie concernant les niveaux d'exposition de ces travailleurs français, il est stipulé que l'utilisation de diphényle comme fongicide pour l'imprégnation des emballages d'agrumes a été autorisée en France par la lettre circulaire du 15 février 1962, annulant une précédente lettre circulaire datant du 1er décembre 1959 qui interdisait l'usage de diphényle pour la protection antifongique des agrumes. A noter que le décret n°63-865 du 3 août 1963 a ajouté les maladies susceptibles d'être imputées au diphényle à la liste des maladies ayant un caractère professionnel dont la déclaration est obligatoire par tout docteur en médecine qui peut en avoir connaissance. Wastensson et *al.* rapportent également le cas d'une hépatite réversible chez une femme

exposée pendant 25 ans dans une entreprise de conditionnement de citrons utilisant des papiers imprégnés de diphényle en Italie ((Carella and Bettolo 1994) cité dans (Wastensson et al. 2006)).

La publication de Wastensson et *al.* rapporte ainsi la fabrication de papier imprégné de diphényle en Suède entre 1954 et 1970.

En termes d'activités ou tâches exposantes, en Suède, le papier imprégné de diphényle pour le conditionnement d'agrumes était produit de manière non continue sur une période représentant environ un tiers de chaque année entre 1954 et 1970. La machine de production du papier imprégné de diphényle était localisée dans une grande salle de production contenant 3 autres machines à papier utilisées pour un autre type de production. Avant application sur le papier, le diphényle était versé à partir de sacs dans un récipient ouvert puis dissous avec de l'huile de paraffine chauffée à environ 80°C, ce mode opératoire conduisant à des pics d'exposition atmosphérique très élevés sur une courte durée (inférieure à 10 min). La solution de diphényle et d'huile de paraffine était ensuite placée, par le biais d'une pompe, dans un bassin dans la machine à papier et était étalée sur le papier par des rouleaux à l'extrémité de la machine. La solution de diphényle collait souvent sur les rouleaux dans l'enrouleur, produisant beaucoup de poussières lorsqu'ils étaient raclés. La publication indique la non utilisation de masques et de gants de protection, une forte odeur de diphényle présente sur le lieu de travail ainsi qu'une irritation des yeux et de la gorge des personnels pendant le travail (Wastensson et al. 2006).

Tableau 11 - Articles scientifiques retenus concernant les expositions des travailleurs de secteurs non agricoles

Auteur (Année)	Secteur	Emplois/tâches	Pesticides	Type de prélèvements	Situation d'exposition	Données qualitatives sur l'exposition	Données quantitatives sur l'exposition
Ambroise <i>et al.</i> (2005)	Lutte antiparasitaire (services municipaux)	<ul style="list-style-type: none"> - Appicateurs en charge de la désinfection dans les habitations - Travailleurs ayant utilisés les stérilisateurs en atelier - Contremaîtres travaillant avec les applicateurs - Superviseurs 	Formaldéhyde Oxyde d'éthylène Insecticides Rodenticides	Aucun	-	Nombre de sujets exposés à chaque nuisance	-
Bertin <i>et al.</i> (2018)	Essentiellement secteur du bois	Essentiellement : <ul style="list-style-type: none"> - Menuisiers - Ebénistes 	Pesticides Formaldéhyde	Aucun	-	Nombre de sujets exposés à chaque nuisance	-
Bouvier <i>et al.</i> (2006a)	<ul style="list-style-type: none"> - Jardiniers de serre dans des jardins botaniques publics - Fleuristes en magasin - Vétérinaires en service d'école vétérinaire 		<u>7 organophosphorés (OP) :</u> Chlorpyrifos Diazinon Ethyl-parathion Dichlorvos Fenthion Malathion Méthyl-parathion	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvements de l'air intérieur - Prélèvements cutanés par essuyage des mains - Echantillons urinaires (métabolites) 	Respiratoire Cutanée Orale (hypothèse des auteurs)	Nombre de sujets exposés aux nuisances	Niveaux d'exposition dans les prélèvements atmosphériques, cutanés et urinaires
Bouvier <i>et al.</i> (2006b)			<u>38 pesticides, dont :</u> 8 OP 10 herbicides 4 pyréthroïdes	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvements de l'air intérieur - Prélèvements cutanés par 	Respiratoire Cutanée	Nombre de nuisances détectées par échantillon	Fréquence de détection des nuisances, niveaux

Auteur (Année)	Secteur	Emplois/tâches	Pesticides	Type de prélèvements	Situation d'exposition	Données qualitatives sur l'exposition	Données quantitatives sur l'exposition
			12 organochlorés 2 fongicides 2 insecticides carbamates	essuyage des mains	Voie orale pas explicitement citée mais sous-entendue		d'exposition dans les prélèvements atmosphériques et cutanés
Carles <i>et al.</i> (2018) PESTIPOP		- Préservation du bois - Traitements des parcs et jardins - Lutte antiparasitaire - Construction (plâtrier, manutentionnaire, superviseur, charpentier, agent d'entretien)	Insecticides Herbicides Fongicides Autres	Aucun	-	Nombre d'emplois exposés aux nuisances et à des catégories fonctionnelles	Probabilité d'exposition couplée à une évaluation de la fiabilité
Kalfa <i>et al.</i> (2015)		- Jardiniers - Gardiens de stade - Soins aux animaux	Pesticides	Aucun	-	-	-
Lepitre (2020)	Jardiniers		Pesticides	Aucun	-	-	-
Lucas <i>et al.</i> (2019)	Dockers	- Dockers - Techniciens en réfrigération - Responsables - Ouvriers citerniers ou conducteurs d'engins portuaires	<u>Fumigants ou pesticides</u> : Formaldéhyde Phosphine Bromure de méthyle Fluorure de sulfuryle Oxyde d'éthylène 1,2-dichloroéthane Dichlorométhane Chloropicrine	Aucun	Pour la majorité des travailleurs : dans les atmosphères des conteneurs	Nombre de travailleurs déclarant une exposition aux nuisances, nombre de travailleurs déclarant porter des EPI	Durée moyenne d'exposition
Hors étude, les travailleurs suivants sont cités comme ouvrant en premier les conteneurs : agents des douanes, agents des autorités portuaires, agents du consignataire, magasiniers et déménageurs							

Auteur (Année)	Secteur	Emplois/tâches	Pesticides	Type de prélèvements	Situation d'exposition	Données qualitatives sur l'exposition	Données quantitatives sur l'exposition
Nisse <i>et al.</i> (2001)	Travailleurs du textile		Hypothèse d'exposition aux pesticides car les fibres (coton, lin) sont souvent traitées, notamment celles qui ont été importées	Aucun	-	-	-
Catilina (1981)	Filière du bois	<p>Procédés de traitement des bois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remplacement de sève dans le bois frais (perfusion sous pression) - Diffusion de sels solubles dans le bois humide (trempage) - Imprégnation forcée (aspersion combinée avec des effets de dépression ou de surpression) - Imprégnation par capillarité (trempage ou aspersion) - Protection des ouvrages terminés (application au pistolet ou au pinceau, parfois par aspersion sous tunnel) - Traitement curatif des charpentes infestées en place 	<p><u>Produits de préservation (propriétés fongicides et insecticides) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparations hydrosolubles de sels divers (association de chrome, cuivre, arsenic ou chrome, fluor, bore) - Mélanges de substances organiques de synthèse dissoutes dans des solvants pétroliers (substance active : pentachlorophénol (fongicide) ou lindane (insecticide)) - Produits dits naturels provenant de la distillation du bois et de la houille (créosote ou carbolineum) 	-	<p>Contact cutané</p> <p>Inhalation</p> <p>Traitement curatif des charpentes : espace restreint, déplacements difficiles, ventilation souvent impossible</p>	EPI mal acceptés	-

Auteur (Année)	Secteur	Emplois/tâches	Pesticides	Type de prélèvements	Situation d'exposition	Données qualitatives sur l'exposition	Données quantitatives sur l'exposition
Baldi <i>et al.</i> (2003)	- Jardinier - Charpentier - Artisans de meubles - Vétérinaires - Pompiers		Pesticides	-	-	Probabilité du niveau d'exposition	-
Boucaud-Maitre <i>et al.</i> (2019)	Organismes de recherche publique		Pesticides	-	-	Nombre de cas professionnellement exposés	-
Mas <i>et al.</i> (1993)	Secteur de la recherche		- Synthèse chimique à l'échelle laboratoire ou pilote Analyse de pureté, stabilité, étude de toxicité	Organophosphorés	Prélèvements sanguins semestriels pour le dosage de cholinestérases	-	-
Brun-Fraulob <i>et al.</i> (1994)	Ouvrier des espaces verts	Ouvrier des espaces verts : - des collectivités locales - des offices publics d'H.L.M. - des copropriétés - des services paysagers des routes et autoroutes - des services d'entretien des entreprises	Insecticides Herbicides Fongicides Raticides	Aucun	Possibles voies d'exposition : respiratoire, cutanée et digestive	-	-
Wastensson <i>et al.</i> (2006)	Fabrication de papier imprégné d'un fongicide pour le conditionnement	- Préparation de la solution fongicide	Diphényle	Aucun	Inhalation de poussières, vapeurs et brouillard	Absence d'EPI	Estimation du niveau d'exposition

Auteur (Année)	Secteur	Emplois/tâches	Pesticides	Type de prélèvements	Situation d'exposition	Données qualitatives sur l'exposition	Données quantitatives sur l'exposition
	et la conservation d'agrumes	- Imprégnation du papier avec la solution			Contact cutané		
Weil <i>et al.</i> (1965) (cité par Wastensson, 2006)		-			-	-	-
Carella <i>et al.</i> (1994) (cité par Wastensson, 2006)	Conditionnement d'agrumes				Contact cutané Ingestion	-	-
Pang <i>et al.</i> (2020) (revue identifiée hors recherche bibliographique)	Personnel navigant des avions	Désinsectisation des avions dans la lutte contre la propagation de maladies à transmission vectorielle Méthodes de désinsectisation : - Traitement rémanent - Pulvérisation pré-vol - Pulvérisation en début de descente - « Blocks-away »	Perméthrine D-phénothrine	Echantillons urinaires (métabolites)	Contact cutané Inhalation (déterminés par modélisation)	Sujets présentant des effets toxiques suite à une exposition à un insecticide pulvérisé dans les avions	Niveaux d'exposition dans les prélèvements urinaires, niveau de risque d'exposition aux pesticides suivant la méthode de pulvérisation
Guillet <i>et al.</i> (1998) (cité par Pang, 2020)	Personnel navigant des avions	Désinsectisation des avions	Pyréthroïdes	-	-	Pourcentage d'infractions liées au non-respect des procédures de désinsectisation dans les avions	-

3.2.1.2 Identification *via* la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides

La MEE Matgéné-Pesticides de SPF, déjà décrite dans le chapitre 3.1.2.3 permet d'identifier des couples actions-cibles définies pour différentes catégories de pesticides considérées (PPP, biocides et antiparasitaires externes humains et vétérinaires) ainsi que des emplois concernés par l'exposition professionnelles associée.

Sur demande de l'Anses, SPF a accepté de fournir les résultats préliminaires figurant ci-dessous afin que ces travaux d'expertise puissent tenir compte des informations disponibles qu'elle avait à sa disposition alors que la matrice emplois-expositions Matgéné-Pesticides n'était pas encore finalisée.

3.2.1.2.1 Emplois de secteurs non agricoles concernés par l'exposition aux pesticides tel que renseignés par la matrice Matgéné-Pesticides

Des exemples d'emplois de secteurs non agricoles identifiés comme exposant aux pesticides selon la matrice Matgéné-Pesticides, ainsi que la catégorie de pesticides et les couples actions-cibles associés, sont indiqués dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Exemples d'emplois de secteurs non agricoles identifiés comme exposant aux pesticides par la matrice Matgéné-Pesticides

Emplois	Catégories de pesticides	Actions et cibles
Emplois d'entretien des parcs et voiries	PPP	Protéger le végétal
	Biocides	Désinfecter le matériel
Emplois des coopératives, des commerces de gros	PPP	Protéger les denrées récoltées Traiter les denrées récoltées
Emplois de l'agroalimentaire	PPP	Protéger les denrées récoltées
	Biocides	Désinfecter le corps humain Désinfecter les contenants Désinfecter les surfaces Désinfecter les canalisations
Emplois d'entretien de l'agroalimentaire	Biocides	Désinfecter le matériel
Emplois de la fabrication de produits agrochimiques	PPP	Fabriquer des produits phytosanitaires
Emplois du transport, du stockage, de la gestion des déchets	PPP	Manipuler des produits phytosanitaires
Emplois du secteur de la santé humaine	Biocides	Désinfecter le corps humain Protéger le corps humain Désinfecter le matériel
	Antiparasitaires externes	Traiter les hommes
Emplois du traitement du linge (secteur de la santé)	Biocides	Désinfecter le matériel
Emplois du secteur de la santé vétérinaire	Biocides	Protéger les animaux Désinfecter les animaux Traiter les animaux Désinfecter le matériel

Emplois	Catégories de pesticides	Actions et cibles
	Antiparasitaires externes	Traiter les animaux
Emplois des activités en lien avec les animaux (parcs zoologiques, refuges, etc.)		Protéger les animaux Désinfecter les animaux Traiter les animaux
	Antiparasitaires externes	Traiter les animaux
Emplois du traitements du bois	Biocides	Protéger les matériaux
Emplois de la construction	Biocides	Protéger les matériaux
Emplois du secteur de la décontamination	Biocides	Désinfecter l'atmosphère
Emplois des filières des déchets (collecte, transport, traitement)	Biocides	Désinfecter les déchets
	Antiparasitaires externes	Manipuler les médicaments
Emplois du nettoyage	Biocides	Désinfecter les surfaces
Emplois de la mécanique générale (utilisation de fluides de coupe aqueux)	Biocides	Protection des liquides
Emplois de l'entretien de circuits de refroidissement	Biocides	Protection des liquides
Emplois du traitement des eaux	Biocides	Désinfecter les liquides
Emplois des transports et de l'entreposage	PPP	Manipuler des produits phytosanitaires
	Biocides	Protéger les locaux Désinfecter les locaux Désinfecter les contenants Manipuler les biocides
Emplois de la fabrication de produits biocides	Biocides	Manipuler les biocides Fabriquer des produits biocides
Emplois de l'industrie pharmaceutique	Antiparasitaires externes	Fabriquer des médicaments Manipuler les médicaments

3.2.1.2.2 Estimation de l'effectif de salariés des secteurs non agricoles exposés aux produits phytopharmaceutiques en France

- Nombre de salariés travaillant dans les emplois considérés comme exposant aux PPP par la MEE Matgéné-Pesticides (exposition qualitative en OUI/NON), en 2017, déclinés selon l'appartenance ou non des emplois au secteur de l'agriculture) : environ 616 000 personnes travaillaient dans des emplois concernés par une exposition aux PPP (parmi les 23 125 000 salariés en emploi), dont 431 000 salariés de secteurs d'activité non agricoles.
- Nombre de travailleurs salariés exposés, en 2017, en prenant en compte les probabilités d'exposition de la MEE Matgéné-Pesticides : entre 216 000 et 347 000 travailleurs salariés étaient exposés aux PPP en 2017 parmi lesquels entre 113 000 et 204 000 travaillant dans des secteurs non agricoles (soit entre 0,5 % et 0,9 % des travailleurs salariés de ces secteurs).

3.2.1.3 Identification via la base de données COLCHIC

La base COLCHIC de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) regroupe l'ensemble des mesures d'exposition sur des lieux de travail réalisées par les huit laboratoires interrégionaux des Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail (CARSAT) et de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie d'Ile-de-France (CRAMIF) ainsi que ceux de l'INRS. Une extraction des mesures de cette base a été demandée afin de permettre l'identification en France de secteurs d'activité et tâches exposant à certains pesticides, de façon à compléter les informations obtenues *via* la recherche bibliographique et la MEE Matgéné-Pesticides.

Pour l'interrogation de la base, les pesticides (à savoir des produits phytosanitaires, des biocides, des antiparasitaires externes vétérinaires et des produits de fumigation) ont été identifiés à partir des numéros CAS des substances figurant dans la circulaire PIC (de l'anglais Prior Informed Consent Procedure, soit Procédure de consentement préalable en connaissance de cause en français) qui est un document clé dans la mise en œuvre de la Convention de Rotterdam. Ont également été ajoutées à cette liste, les substances identifiées *via* la revue de la littérature concernant les secteurs non agricoles exposant aux pesticides (voir chapitre 3.2.1.1 p. 59), conduisant ainsi au total à une liste de 38 substances.

L'extraction de la base COLCHIC conduit au final à l'obtention de 2459 mesures (individuelles et d'ambiance) relatives à 23 pesticides. Après analyse de l'extraction pour ces 23 pesticides, il est apparu que certaines de ces mesures étaient associées à des secteurs d'activité et tâches utilisant une substance soit pour un autre usage que pesticide (ou sans être suffisamment renseigné pour pouvoir le confirmer), soit pour un usage en secteur agricole. Par exemple, l'utilisation de 1,2-dichloroéthane dans la fabrication de produits chimiques organiques ne relève pas d'un usage pesticide. Ces données ont donc été exclues de l'analyse, pour ne retenir que les secteurs/tâches non agricoles exposant à des pesticides.

Les données d'intérêt sont présentées dans le Tableau 13. Les secteurs d'activité sont identifiés par leur code et libellé NAF. Les tâches associées sont également identifiées par un libellé et un code. Les substances ayant été mesurées par secteur d'activité et par tâche sont indiquées en dernière colonne du tableau.

Cette extraction permet d'identifier les secteurs d'activité suivants comme susceptibles d'exposer aux différents pesticides ciblés :

- industries alimentaires (fabrication de divers produits alimentaires) ;
- fabrication de textiles ;
- travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles ; fabrication d'articles en vannerie et sparterie ;
- industries chimiques (fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques, fabrication de détergents et produits d'entretien) ;
- industries pharmaceutiques (fabrication de préparations pharmaceutiques) ;
- fabrication de produits en caoutchouc et en plastique ;
- autres industries manufacturières (fabrication de matériel médico-chirurgical et dentaire) ;
- collecte, traitement et élimination des déchets ;
- dépollution et autres services de gestion des déchets ;
- travaux de construction spécialisés ;

- commerce de gros ou de détail (par exemple commerce de fruits et légumes) ;
- entreposage et services auxiliaires des transports ;
- activités scientifiques et techniques (recherche et développement, activités vétérinaires) ;
- activités de services administratifs et de soutien, qui regroupent notamment le nettoyage des bâtiments ainsi que la désinfection, désinsectisation et dératisation ;
- administration publique (par exemple, activités de nettoyage, désinfection...) ;
- santé humaine et action sociale, qui regroupent notamment les activités hospitalières ;
- autres activités de service, qui regroupent notamment les services funéraires.

Tableau 13 : Secteurs d'activités non agricoles et tâches associées susceptibles d'exposer aux pesticides identifiés à partir de la base COLCHIC

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
Section C Industrie manufacturière	Division 10 Industries alimentaires	1012Z	Transformation et conservation de la viande de volaille	A8220	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	Formaldéhyde
				A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	
		1013A	Préparation industrielle de produits à base de viande	B6110	Conduite et surveillance d'installations d'abattage de volailles	
		1039A	Autre transformation et conservation de légumes	A1210	Conduite de chariots de manutention	Phosphine
		1051A	Fabrication de lait liquide et de produits frais	B6199	Industries alimentaires : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde
		1051C	Fabrication de fromage	A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	
				B6199	Industries alimentaires : autres tâches non codifiées par ailleurs	
		1051D	Fabrication d'autres produits laitiers	A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	
		1073Z	Fabrication de pâtes alimentaires	A1010	Magasinage manuel (chargement, déchargement, empilage...)	Dichlorvos
1081Z	Fabrication de sucre	A2070	Conduite et surveillance d'installations de tri en milieu liquide	Formaldéhyde		

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				B6199	Industries alimentaires : autres tâches non codifiées par ailleurs	
		1089Z	Fabrication d'autres produits alimentaires n.c.a.	A1010	Magasinage manuel (chargement, déchargement, empilage...)	Dichlorvos
				A2010	Conduite et surveillance de concasseurs	
				A3210	Conduite et surveillance de réacteurs	Formaldéhyde
				A7999	Embouteillage, enfûtage, bobinage, dosage, magasinage, chargement : autres tâches non codifiées par ailleurs	Dichlorvos
				A8410	Réparation, maintenance, contrôle en atelier d'entretien	
				A8510	Réalisation d'essais, d'analyses physiques, chimiques, biologiques en laboratoire (hors laboratoires d'analyses médicales et hospitaliers)	
				A8520	Reproduction de plans, photographie	
		1091Z	Fabrication d'aliments pour animaux de ferme	A1020	Chargement, déchargement (silos/trémies, big-bags...)	Formaldéhyde
				A7420	Conduite et surveillance d'installations de pesage, dosage	
		1092Z	Fabrication d'aliments pour animaux de compagnie	A1010	Magasinage manuel (chargement, déchargement, empilage...)	Chlorpyrifos Dichlorvos Malathion
	Division 13 Fabrication de textiles	1310Z	Préparation de fibres textiles et filature	A4010	Conduite et surveillance de fours et creusets	Oxyde d'éthylène
					A8000	

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				A8010	Contrôle fabrication	
	Division 16 Travail du bois et fabrication d'articles en bois et en liège, à l'exception des meubles ; fabrication d'articles en vannerie et sparterie	1623Z	Fabrication de charpentes et d'autres menuiseries	A6430	Application par trempage	Formaldéhyde
				A6610	Imprégnation au trempé, par pulvérisation, en autoclave	
	Division 20 Industrie chimique	2020Z	Fabrication de pesticides et d'autres produits agrochimiques	A1130	Transport en conteneurs ou en sacs des matières premières/produits intermédiaires	Méthyl-parathion
				A1999	Stockage et transport : autres tâches non codifiées par ailleurs	Chlorpyrifos Diazinon Méthyl-parathion
				A3010	Conduite et surveillance de mélangeurs	Dichlorvos
				A3130	Conduite et surveillance des machines de pastillage	1,4-Dichlorobenzène
				A3200	Réaction (polymérisation, distillation, extraction, désulfuration, synthèse...)	1,2-Dibromo-3-chloropropane
				A3210	Conduite et surveillance de réacteurs	1,2-Dibromo-3-chloropropane Méthyl-parathion
				A3230	Chargement de réacteurs	Carbendazine Formaldéhyde Méthyl-parathion
				A3250	Prises d'échantillons issus de réacteurs	1,2-Dibromo-3-chloropropane
				A7110	Enfûtage manuel	1,2-Dibromo-3-chloropropane Dichlorvos
				A7420	Conduite et surveillance d'installations de pesage, dosage	Formaldéhyde

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				A8220	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	
				A8510	Réalisation d'essais, d'analyses physiques, chimiques, biologiques en laboratoire (hors laboratoires d'analyses médicales et hospitaliers)	Chlorpyriphos Diazinon
				A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	
				B4010	Préparation des matières premières en général	Formaldéhyde
				BB900	Travaux particuliers : autres tâches non codifiées par ailleurs	
		2041Z	Fabrication de savons, détergents et produits d'entretien	A1000	Opérations de chargement/déchargement silos trémies	Dichlorvos
				A1210	Conduite de chariots de manutention	Formaldéhyde
				A3010	Conduite et surveillance de mélangeurs	Atrazine Dichlorvos Diuron Formaldéhyde Simazine
				A3130	Conduite et surveillance des machines de pastillage	1,4-Dichlorobenzène
				A3210	Conduite et surveillance de réacteurs	Formaldéhyde
				A3230	Chargement de réacteurs	
				A3320	Conduite et surveillance de presses, extrudeuses, machines à injecter, à thermoformer	1,4-Dichlorobenzène
				A7020	Conduite et surveillance d'installations d'embouteillage	Formaldéhyde

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				A7320	Conduite et surveillance d'installations d'ensachage	1,4-Dichlorobenzène
				A7400	Pesage, dosage	Dichlorvos
				A7410	Pesage, dosage manuel	1,4-Dichlorobenzène
				A7420	Conduite et surveillance d'installations de pesage, dosage	Dichlorvos
				A7999	Embouteillage, enfûtage, bobinage, dosage, magasinage, chargement : autres tâches non codifiées par ailleurs	
				A8010	Contrôle fabrication	
	Division 21 Industrie pharmaceutique	2120Z	Fabrication de préparations pharmaceutiques	A3010	Conduite et surveillance de mélangeurs	Deltaméthrine (ISO)
				A3230	Chargement de réacteurs	
				A3310	Pilotage de presses, extrudeuses, machines à injecter, à thermoformer	Diazinon Dichlorvos
				A3320	Conduite et surveillance de presses, extrudeuses, machines à injecter, à thermoformer	Deltaméthrine (ISO)
				A5300	Techniques de soudage : autres tâches non codifiées par ailleurs	Diazinon Dichlorvos
				A5999	Usinage, assemblage, soudage, collage, chaînes de montage, autres tâches non codifiées par ailleurs	Diazinon
				A7210	Bobinage manuel	Diazinon Dichlorvos
				A7310	Ensachage manuel	
				A7410	Pesage, dosage manuel	Carbaryl
				A7420	Conduite et surveillance d'installations de pesage, dosage	Diazinon

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance		
				A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	Oxyde d'éthylène		
				B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)			
	Division 22 Fabrication de produits en caoutchouc et en plastique	2219Z	Fabrication d'autres articles en caoutchouc	B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	Oxyde d'éthylène		
				2222Z	Fabrication d'emballages en matières plastiques		B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)
				2229A	Fabrication de pièces techniques à base de matières plastiques		B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)
	Division 32 Autres industries manufacturières	3250A	Fabrication de matériel médico-chirurgical et dentaire	A7300	Ensachage (y compris le conditionnement en caisses, big-bags...)	Oxyde d'éthylène		
				A7320	Conduite et surveillance d'installations d'ensachage			
				A7999	Embouteillage, enfûtage, bobinage, dosage, magasinage, chargement : autres tâches non codifiées par ailleurs			
				A8000	Contrôle fabrication, stérilisation (sauf domaine médical)			
				A8010	Contrôle fabrication			
				A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation			
				A8510	Réalisation d'essais, d'analyses physiques, chimiques, biologiques en laboratoire (hors laboratoires d'analyses médicales et hospitaliers)			
				A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)			

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	
Section E Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution	Division 38 Collecte, traitement et élimination des déchets ; récupération	3832Z	Récupération de déchets triés	A1110	Transport manuel des matières premières/produits intermédiaires	Phosphine
	Division 39 Dépollution et autres services de gestion des déchets	3900Z	Dépollution et autres services de gestion des déchets	B3999	BTP : autres tâches non codifiées par ailleurs	Lindane
Section F Construction	Division 43 Travaux de construction spécialisés	4322B	Travaux d'installation d'équipements thermiques et de climatisation	A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	Lindane
Section G Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles	Division 46 Commerce de gros, à l'exception des automobiles et des motocycles	4621Z	Commerce de gros (commerce interentreprises) de céréales, de tabac non manufacturé, de semences et d'aliments pour le bétail	A1020	Chargement, déchargement (silos/trémies, big-bags...)	Dichlorvos Malathion Thirame
				B6010	Traitement anticryptogamique et antiparasitaire	Deltaméthrine (ISO) Dichlorvos

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
		4631Z	Commerce de gros (commerce interentreprises) de fruits et légumes	A1230	Conduite d'autres types de véhicules de transport	1,3-Dichloropropène
		4645Z	Commerce de gros (commerce interentreprises) de parfumerie et de produits de beauté	A1000	Opérations de chargement/déchargement silos trémies	Oxyde d'éthylène
				A3010	Conduite et surveillance de mélangeurs	
				A4010	Conduite et surveillance de fours et creusets	
		4646Z	Commerce de gros (commerce interentreprises) de produits pharmaceutiques	A7010	Embouteillage manuel	Deltaméthrine (ISO)
				B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	Oxyde d'éthylène
		4669C	Commerce de gros (commerce interentreprises) de fournitures et équipements divers pour le commerce et les services	A1000	Opérations de chargement/déchargement silos, trémies	
				A7999	Embouteillage, enfûtage, bobinage, dosage, magasinage, chargement : autres tâches non codifiées par ailleurs	
				B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
		4673B	Commerce de gros (commerce interentreprises) d'appareils sanitaires et de produits de décoration	A1020	Chargement, déchargement (silos/trémies, big-bags...)	Formaldéhyde
				A7120	Conduite et surveillance d'installations d'enfûtage	
				A8010	Contrôle fabrication	
		4690Z	Commerce de gros (commerce interentreprises) non spécialisé	A1170	Opérations de dépotage (camions, citernes, wagons, bateaux...)	Phosphine
	Division 47 Commerce de détail, à l'exception des automobiles et des motocycles	4711F	Hypermarchés	B4999	Industrie textile : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde
		4719B	Autres commerces de détail en magasin non spécialisé	A1010	Magasinage manuel (chargement, déchargement, empilage...)	
		4772A	Commerce de détail de la chaussure	B4340	Contrôle, détachage des articles d'habillement	

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
		4776Z	Commerce de détail de fleurs, plantes, graines, engrais, animaux de compagnie et aliments pour ces animaux en magasin spécialisé	A6610	Imprégnation au trempé, par pulvérisation, en autoclave	Formaldéhyde
Section H Transports et entreposage	Division 52 Entreposage et services auxiliaires des transports	5210B	Entreposage et stockage non frigorifique	A1010	Magasinage manuel (chargement, déchargement, empilage...)	Phosphine
				B6010	Traitement anticryptogamique et antiparasitaire	Dichlorvos Malathion
		5222Z	Services auxiliaires des transports par eau	A1220	Conduite de grues, pelles mécaniques	
				A8010	Contrôle fabrication	Bromure de méthyle
		5224A	Manutention portuaire	A1170	Opérations de dépotage (camions, citernes, wagons, bateaux...)	Dichlorvos Malathion Formaldéhyde
Section M Activités spécialisées, scientifiques et techniques	Division 70 Activités des sièges sociaux ; conseil de gestion	7010Z	Activités des sièges sociaux	A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	Dichlorvos
		7022Z	Conseil pour les affaires et autres conseils de gestion	A8110	Nettoyage manuel des locaux (balayage...)	Formaldéhyde

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
	Division 72 Recherche-développement scientifique	7211Z	Recherche-développement en biotechnologie	A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	Formaldéhyde
		7219Z	Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles	A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	Oxyde d'éthylène
	B8010			Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)		
	Division 75 Activités vétérinaires	7500Z	Activités vétérinaires	B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	Oxyde d'éthylène
Section N Activités de services administratifs et de soutien	Division 81 Services relatifs aux bâtiments et aménagement paysager	8121Z	Nettoyage courant des bâtiments	A8220	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	Formaldéhyde
				B6199	Industries alimentaires : autres tâches non codifiées par ailleurs	
		8122Z	Autres activités de nettoyage des bâtiments et nettoyage industriel	A8220	Nettoyage mécanique des installations et outils par aspiration, jet d'air comprimé, jet de vapeur, fluide sous pression	
		8129A	Désinfection, désinsectisation, dératisation	A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	Dichlorvos
				A8999	Contrôle, nettoyage, réparation : autres tâches non codifiées par ailleurs	Bromure de méthyle
				B6010	Traitement anticryptogamique et antiparasitaire	Dichlorvos
	Division 82 Activités administratives et autres activités de soutien aux entreprises	8292Z	Activités de conditionnement	A8000	Contrôle fabrication, stérilisation (sauf domaine médical)	Oxyde d'éthylène

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				A8020	Conduite et surveillance d'installations de stérilisation	
Section O Administration publique	Division 84 Administration publique et défense ; sécurité sociale et obligatoire	8411Z	Administration publique générale	A8510	Réalisation d'essais, d'analyses physiques, chimiques, biologiques en laboratoire (hors laboratoires d'analyses médicales et hospitaliers)	Formaldéhyde
				A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	Dichlorvos
		8430A	Activités générales de sécurité sociale	A6299	Traitement chimique : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde
				A8000	Contrôle fabrication, stérilisation (sauf domaine médical)	
				A8010	Contrôle fabrication	
				A8110	Nettoyage manuel des locaux (balayage...)	
				A8330	Rinçage, lavage manuel ou automatique	
				A8610	Travail dans des locaux à pollution non spécifique (bureaux, salle de réunion...)	Dichlorvos Formaldéhyde
				A8999	Contrôle, nettoyage, réparation : autres tâches non codifiées par ailleurs	Dichlorvos Chlorpyrifos
				B6010	Traitement anticryptogamique et antiparasitaire	Deltaméthrine (ISO) Formaldéhyde
				B6199	Industries alimentaires : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde
		B6700	Divers			
		Section Q Santé humaine et action sociale	Division 86 Activités pour la santé humaine	8610Z	Activités hospitalières	A6999
A8000	Contrôle fabrication, stérilisation (sauf domaine médical)					Oxyde d'éthylène

Section NAF	Division NAF	Code NAF	Libellé NAF	Code Tâche	Libellé Tâche	Substance
				A8310	Nettoyage manuel des matériels ou pièces finies (grattage, brossage, essuyage, utilisation de solvants)	Oxyde d'éthylène Formaldéhyde
				B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	
				B8040	Réalisation d'anesthésies en salles d'opérations chirurgicales	Oxyde d'éthylène
				B8099	Tâches réalisées en salles d'opérations chirurgicales : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde
	8690A	Ambulances	A8210	Nettoyage manuel des installations et outils (grattage, brossage, balayage, utilisation de solvants)		
	Division 87 Hébergement médico-social et social	8710B	Hébergement médicalisé pour enfants handicapés	B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	Oxyde d'éthylène
				B8020	Réalisation d'analyses (biologiques, bactériologiques...)	Formaldéhyde
	Division 88 Action sociale sans hébergement	8891B	Accueil ou accompagnement sans hébergement d'enfants handicapés	B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	Oxyde d'éthylène
		8899B	Action sociale sans hébergement n.c.a.	B8010	Stérilisation de matériel (d'examen, chirurgical...)	
	Section S Autres activités de services	Division 94 Activités des organisations associatives	9411Z	Activités des organisations patronales et consulaires	A1170	Opérations de dépotage (camions, citernes, wagons, bateaux...)
Division 96 Autres services personnels		9603Z	Services funéraires	A7999	Embouteillage, enfûtage, bobinage, dosage, magasinage, chargement : autres tâches non codifiées par ailleurs	Formaldéhyde

3.2.1.4 Identification via les auditions de parties prenantes des secteurs d'activité, professions et/ou travaux ayant exposé ou exposant aux pesticides

L'association Phyto-Victimes (APV) et le GIS COP 84 relevant de la région d'Avignon, de la basse vallée du Rhône ont été auditionnés par l'Anses (annexes p.308 et p.312). Ces organisations ont porté à la connaissance de l'Anses des exemples de professions de secteurs non agricoles susceptibles d'être exposant aux pesticides venant compléter les informations obtenues *via* la recherche bibliographique, la MEE Matgéné-Pesticides et la base de données COLCHIC.

Selon l'APV, des travailleurs para-agricoles (c'est-à-dire des travailleurs en charge de la distribution, du stockage, du conditionnement de produits agricoles ou en charge d'activités du secteur agricole qui ne relèvent pas de la culture ou de l'élevage à proprement parler) et des travailleurs du régime général peuvent effectivement être exposés aux pesticides. Ils restent pourtant peu sensibilisés sur les expositions aux pesticides et n'ont pas forcément connaissance des substances utilisées. Par exemple, des réparateurs de matériel ayant été en contact avec des produits phytosanitaires (pulvérisateurs ou cuves par exemple) peuvent s'exposer sans en avoir conscience et n'ont souvent pas recours à des équipements de protection (EPI) ou ont recours à des protections inadéquates. D'autres professions concernées par des expositions aux pesticides ont été citées par l'APV :

- les dockers, lors de l'ouverture de conteneurs ;
- les travailleurs de la dératisation et de la désinfection ;
- les agents d'entretien des espaces verts ;
- les agents de voirie et de la SNCF ;
- les agents d'entretien des golfs, hippodromes, terrains de foot ;
- le personnel navigant de l'aviation (pulvérisation dans les avions) ;
- les travailleurs de l'entreposage en coopératives et négoce privés du secteur agricole, sur des sites manquant d'aération ;
- les agents technico-commerciaux de pesticides en coopératives et négoce privés, transportant, par exemple, des cartons de pesticides (la ventilation des véhicules étant récente et datant de 10 ans environ).

Sur 97 patients de la cohorte du GIS COP 84 (constituée de malades atteints de lymphome non hodgkinien depuis 2017 et de malades atteints de myélome multiple depuis 2019) ayant été exposés aux pesticides (soit 63 % des individus de la cohorte), 41 % sont issus de secteurs d'activités non agricoles, avec :

- 13 patients sur 97 ayant effectué des activités para-agricoles (secteurs de la conserverie, du conditionnement, de l'expédition et de la distribution de fruits et légumes) ;
- 15 patients sur 97 ayant effectué des activités de traitement du bois (secteurs de la maçonnerie, de la menuiserie, de l'ébénisterie, de la peinture) ;
- 6 patients sur 97 provenant du secteur du textile ;
- 23 patients sur 97 provenant des secteurs du paysagisme, du transport/logistique ou de la production d'huiles essentielles.

3.2.2 Caractérisation des expositions professionnelles associées

Certaines publications scientifiques ayant précédemment permis d'identifier différents secteurs d'activité, professions et/ou travaux ayant exposé ou exposant aux pesticides permettent de caractériser de manière qualitative et/ou quantitative les expositions professionnelles associées *via* l'identification d'une ou de plusieurs voies d'exposition et/ou d'indicateurs quantitatifs des niveaux d'exposition.

Les secteurs de la lutte antiparasitaire, de la fabrication des textiles, ainsi que les professions de pompier, gardien de stade, celles liées aux soins des animaux, précédemment identifiés comme potentiellement exposant, n'ont pas pu faire l'objet d'une caractérisation en termes d'expositions professionnelles du fait du manque de données dans les publications identifiées.

3.2.2.1 Voies d'exposition des travailleurs

Concernant les travaux en lien avec la préservation du bois et la construction, la revue faite par Catilina et *al.* (Catilina 1981) permet de mettre en évidence que plusieurs voies d'exposition sont possibles : à savoir, non seulement par inhalation (application des traitements, émissions de composés volatils à partir des bois traités) mais également par voie cutanée, par contact avec les produits utilisés pour la préservation du bois (exposition directe) ou par contact avec du bois traité (exposition indirecte).

Les jardiniers de serre, fleuristes et vétérinaires sont également exposés à différents pesticides par voies cutanée et respiratoire, tel que reporté par l'étude de Bouvier et *al.* (Bouvier et al. 2006a, 2006b). Excepté pour le dichlorvos, les auteurs rapportent également que les pesticides OP semi-volatils examinés dans cette étude sont plus susceptibles de se déposer sur les surfaces et sols, menant à un potentiel d'exposition plus important par voie cutanée que par voie respiratoire (Bouvier et al. 2006a). L'étude de Bouvier (Bouvier et al. 2006a) indique que les fleuristes et les vétérinaires sont amenés à être exposés de façon indirecte par voie cutanée à des insecticides OP, utilisés auparavant respectivement en floriculture ou par les propriétaires des animaux. Lucas et *al.* (Lucas, Budnik, and Baur 2019) indiquent que les fumigants retrouvés dans les atmosphères des conteneurs peuvent être responsables d'expositions professionnelles aiguës ou chroniques pour le personnel portuaire, les dockers, le personnel travaillant dans les entrepôts et les employés de plateformes logistiques. L'étude de Brun-Fraulob et *al.* indique que, dans le secteur du jardinage et du paysagisme, trois voies d'exposition (respiratoire, cutanée et digestive) sont possibles (Brun-Fraulob et al. 1994).

Concernant la désinsectisation des avions pour lutter contre la propagation de maladies à transmission vectorielle, la revue systématique de Pang et *al.* rapporte que, d'après modélisation PBPK, les voies d'exposition majoritaires à la perméthrine du personnel navigant sont le contact cutané lors de traitement rémanent et l'inhalation lors de pulvérisation d'insecticide pré-vol (Pang et al. 2020).

En ce qui concerne les usages du diphényle en lien avec la conservation des agrumes, deux articles relatant respectivement des expositions professionnelles en Suède (Wastensson et al. 2006) et en Italie (Carella and Bettolo 1994) indiquent des expositions potentielles par inhalation (à des vapeurs, brouillards et poussières), par contact cutané voire par ingestion

(humidification des doigts par la salive pour faciliter l'emballage des citrons avec le papier imprégné).

3.2.2.2 Niveaux d'exposition professionnelle

Bouvier et *al.*, comme indiqué précédemment, ont effectué différents types de prélèvements (atmosphériques, de contamination surfacique des mains et d'urines) afin de caractériser l'exposition professionnelle de jardiniers de serre, fleuristes, vétérinaires par comparaison à la population générale, notamment à 7 pesticides organophosphorés (OP) (chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, fenthion, malathion, éthyl-parathion et méthyl-parathion).

Une des publications (Bouvier et al. 2006a) indique que tous les prélèvements d'air ambiant des lieux de travail contenaient au moins 1 des 7 OP (pour seulement 1/3 des prélèvements effectués dans l'air intérieur des habitations). Presque tous les sujets de l'étude (95 % des travailleurs et 95 % de la population générale) ont été exposés par voie cutanée aux OP. Les niveaux totaux d'OP dans l'air et sur la peau étaient significativement plus élevés chez les travailleurs que dans la population générale (médiane du niveau total d'OP dans l'air = 185 pmol/m³ vs. non détectable, $P < 0,0001$; médiane du niveau total d'OP sur les lingettes pour les mains = 1250 pmol/mains vs. 475 pmol/ mains, $P = 0,03$). Via l'air, et ainsi par voie respiratoire, les jardiniers et fleuristes étaient principalement exposés aux méthyl-OP (niveau médian chez les jardiniers et fleuristes = 170 pmol/ m³) et les travailleurs vétérinaires aux éthyl-OP (niveau médian = 106 pmol/ m³) (principalement le diazinon). En effet, les OP les plus fréquemment retrouvés dans l'air étaient le malathion et le parathion-méthyl, suivi du fenthion et du dichlorvos, dans les lieux de travail liés aux plantes, par comparaison au diazinon, et moins fréquemment, au dichlorvos, dans les lieux de travail liés aux animaux domestiques. Tous les sujets ont été exposés aux méthyl-OP via contact cutané, les jardiniers et les fleuristes à des niveaux plus élevés que les travailleurs vétérinaires et la population générale mais de manière non significative. Le malathion était le méthyl-OP le plus fréquemment détecté sur les mains des fleuristes et de la population générale, suivi du fenthion. Le parathion-méthyl était le composé le plus fréquemment détecté sur les mains des jardiniers, et le dichlorvos sur les mains des travailleurs vétérinaires. Les éthyl-OP ont été trouvés plus fréquemment et à des niveaux plus élevés sur les mains des travailleurs vétérinaires (89 % des échantillons issus des vétérinaires contiennent des éthyl-OP à un niveau médian de 475 pmol/mains vs. 42 % pour les jardiniers et fleuristes avec un niveau médian non détectable, $P = 0,0042$). Les niveaux totaux d'OPs dans l'air et sur les lingettes pour les mains étaient statistiquement corrélés (Spearman $R=0,34$; $P=0,03$).

Dans une seconde publication (Bouvier et al. 2006b), les auteurs cherchent à caractériser l'exposition professionnelle de ces mêmes travailleurs et de la population générale à 38 pesticides différents.

En considérant le nombre total de pesticides détectés dans le même prélèvement, jusqu'à 9 pesticides différents ont été mesurés dans le même échantillon d'air intérieur recueilli dans une résidence et seulement jusqu'à 5 dans l'air ambiant sur les lieux de travail. Concernant les prélèvements cutanés, jusqu'à 12 pesticides différents ont été détectés pour un même travailleur et jusqu'à 10 pesticides pour la population générale. Dans l'ensemble, les concentrations dans l'air étaient souvent proches des limites de quantification, mais les valeurs maximales atteignaient 200 à plus de 300 ng.m⁻³ dans les serres (méthidathion ou malathion, qui avaient été pulvérisés trois jours auparavant). Les niveaux mesurés dans l'air des

magasins des fleuristes et des départements vétérinaires étaient tous de l'ordre de quelques ng.m^{-3} , à l'exception du dichlorvos dans les magasins des fleuristes (jusqu'à 130 ng.m^{-3}) et du diazinon dans les départements vétérinaires (jusqu'à 52 ng.m^{-3}).

Sur les mains, des niveaux élevés d'OP pulvérisés ont été observés chez les travailleurs des serres (méthidathion et méthyl-parathion dans la serre 1 et malathion dans la serre 2), atteignant 1000 à plus de 3000 ng/mains . Les niveaux de pesticides sur les mains des fleuristes étaient plus faibles, ne dépassant pas 500 ng/mains pour le malathion. Les niveaux ont atteint 1 000 à 2 000 ng/mains pour les travailleurs vétérinaires pour le diazinon, le malathion et la trans-perméthrine. Pour un grand nombre de composés, les teneurs les plus élevées détectées sur les mains des sujets non exposés professionnellement étaient comparables à celles observées pour les travailleurs exposés.

Dans les serres, les niveaux dans l'air ambiant d'insecticides pulvérisés étaient beaucoup plus élevés dans les pièces traitées que dans la salle de travail principale (10 à 50 fois), où les travailleurs passent la plupart de leur temps de travail. Dans la première serre, le parathion-méthyl, pulvérisé dans une autre pièce, a également été retrouvé dans la salle de travail principale et dans la salle étudiée, mais à des niveaux faibles ($6,5$ et 17 ng.m^{-3}). Au moins un OP et un organochloré (OC) ont toujours été détectés, mais aucun autre insecticide ou herbicide. Deux jardiniers de serre sur cinq ont montré une exposition cutanée aux herbicides et au propoxur, en plus des OP et des OC. Dans l'ensemble, selon les auteurs, l'exposition des travailleurs des serres semble être principalement liée aux insecticides pulvérisés.

Dans les magasins des fleuristes, au moins un OP et un OC ont toujours été détectés dans les échantillons d'air et des herbicides dans deux magasins sur les trois. Le dichlorvos et le fenthion étaient les OP les plus fréquents dans l'air et le malathion et le fenthion sur les mains. Presque tous les fleuristes (85 %) ont également montré une exposition cutanée aux herbicides. Les fleuristes n'utilisant pas de pesticides dans leurs activités, ces résultats reflètent probablement, selon les auteurs, l'utilisation antérieure de pesticides par les floriculteurs.

Dans les départements vétérinaires, le diazinon et le propoxur ont été trouvés partout dans l'air. Le diazinon était très fréquemment détecté sur les mains alors que le propoxur était mesuré sur moins de la moitié des mains des travailleurs. De manière surprenante, les herbicides étaient également très fréquemment présents sur les mains des vétérinaires, la quasi-totalité d'entre eux étant exposés à au moins un herbicide. De plus, la cis et la trans-perméthrine étaient détectées sur les mains de deux travailleurs vétérinaires. Ces résultats témoignent probablement d'une exposition indirecte des vétérinaires à des produits utilisés par les propriétaires d'animaux. En effet, le propoxur et le diazinon, utilisés pour lutter contre les ectoparasites chez les animaux domestiques, ont été détectés dans les départements vétérinaires. Par ailleurs, la présence d'herbicides sur les mains s'explique probablement par la contamination de la fourrure des animaux domestiques avec les traitements pesticides utilisés pour les traitements des jardins et pelouses.

Les fréquences de détection de l' α -endosulfan et du propoxur dans l'air se sont révélées significativement différentes entre les 3 groupes, avec une fréquence de détection plus élevée dans les services vétérinaires. Les niveaux atmosphériques de propoxur dans ces services étaient significativement différents de ceux mesurés dans les autres lieux.

Concernant l'exposition professionnelle des dockers à des agents de fumigation, la durée moyenne d'exposition était de 3,5 heures par semaine pour 6 dockers ayant déclaré être exposés à des agents de fumigation (phosphine et dichlorure de méthylène) dans l'étude de Lucas *et al.* (Lucas, Budnik, and Baur 2019).

Concernant l'exposition professionnelle du personnel navigant des avions à la perméthrine, Pang *et al.* rapportent qu'un article américain a montré que 11 membres d'équipage présentaient des niveaux significativement plus élevés de certains métabolites urinaires (acide 3-phénoxybenzoïque, acide *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique et acide *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique) par rapport à 17 membres d'équipage non exposés. Ces 11 travailleurs avaient travaillé dans des avions dans lesquels un traitement rémanent à la perméthrine avait été effectué.

Pang *et al.* rapportent que, *via* des calculs d'exposition par modélisation, la pulvérisation pré-vol entraînerait un niveau de risque d'exposition aux pesticides 2 à 3,1 fois plus élevé pour le personnel navigant que lors de traitement rémanent. Par modélisation, la méthode de pulvérisation pré-vol conduirait au niveau de risque d'exposition aux insecticides le plus élevé et à la concentration dans l'air la plus élevée. Par ailleurs, la méthode de pulvérisation de D-phénothrine pré-vol/embarquement est décrite comme entraînant des concentrations plus faibles de D-phénothrine dans la zone de repos potentielle des passagers et du personnel navigant par rapport aux méthodes de pulvérisation de D-phénothrine en cours de vol. Les méthodes de pulvérisation en cours de vol, telles que la pulvérisation en début de descente, sont décrites comme conduisant à une exposition aux insecticides nettement plus élevée par rapport au traitement rémanent.

Sur la base de mesures réalisées en Finlande ((Häkkinen *et al.* 1973), citée par (Wastensson *et al.* 2006)) dans une usine de fabrication de papier imprégné de diphényle avec une production similaire à celle de la Suède, le niveau d'exposition moyen de diphényle dans l'air durant la production de papier était estimé à plus de deux fois la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de 1,3 mg.m⁻³ recommandée par l'organisme américain (ACGIH - American Conference of Governmental Industrial Hygienists) en 1968 au niveau de la section séchage et de la section enroulage de la machine à papier.

3.2.2.3 Déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles

Plusieurs facteurs susceptibles de majorer les expositions professionnelles des travailleurs selon les secteurs identifiés précédemment (chapitre 3.2.1) ont pu être identifiés :

- pour les travaux en lien avec la lutte antiparasitaire : ils ont souvent lieu dans des bâtiments insalubres et des espaces potentiellement sans aération (caves ou greniers). De plus, l'exposition simultanée aux poussières, aux moisissures et à l'humidité et à de multiples pesticides tout au long de la carrière professionnelle décrite par Ambroise *et al.* (Ambroise 2005) constituent des facteurs majorant de l'exposition ;
- pour les travaux en lien avec la préservation du bois et la construction, les opérateurs sont susceptibles d'intervenir pour le traitement curatif de charpentes en place dans un espace restreint (un grenier par exemple) avec une ventilation souvent impossible (Catilina 1981) et dans certains cas avec une température de l'air élevée ;

- chez les dockers, le port d'EPI semble limité, à l'exception des gants qui étaient portés par 75 % des travailleurs ayant participé à l'étude de Lucas et *al.* (Lucas, Budnik, and Baur 2019). En effet, les protections respiratoires pour la poussière étaient portées par 50 % des travailleurs interrogés, les protections respiratoires pour les gaz et solvants par 43 % et les vêtements de protection par 32 % d'entre eux. En ce qui concerne la fréquence de port de ces EPI, 28 travailleurs (sur 124) ont mentionné en avoir porté un régulièrement, 51 jamais, et les autres n'ont pas répondu ;
- chez les fleuristes, jardiniers et vétérinaires, l'étude de Bouvier et *al.* rapporte l'absence de port de gants de protection dans la plupart de leurs activités (Bouvier et *al.* 2006a, 2006b).

Les deux publications précédentes permettent ainsi d'illustrer le fait que quels que soient les secteurs d'activités concernés, les EPI sont peu portés par les travailleurs et confortent la non pertinence de discriminer les travaux du fait de l'implémentation ou pas du port de protections individuelles, comme prévu par ailleurs dans le guide méthodologique (Anses 2020b).

- pour les travaux des jardiniers dans les serres et les fleuristes, Bouvier et *al.* (Bouvier et *al.* 2006a) indiquent, en s'appuyant sur une publication de Semple, que différents facteurs tels que la transpiration, la température et le type d'activités réalisées peuvent concourir à modifier la dose absorbée en plus des caractéristiques physico-chimiques de la formulation et de la dose de produit appliquée, du lieu et de la durée de l'application. Ils indiquent également que la fréquence de lavage des mains influence également la dose d'exposition (lavage des mains pour les vétérinaires après auscultation de chaque animal, au moins deux fois par jour pour les jardiniers et les fleuristes). Selon Bouvier et *al.* (Bouvier et *al.* 2006a), les pesticides utilisés ou retrouvés en intérieur tendent à avoir une demi-vie plus longue qu'en air extérieur, probablement parce qu'il y a moins d'eau, d'ultra-violets et de décomposition.

3.2.2.4 Identification des incertitudes

Comme énoncé précédemment, les secteurs de la lutte antiparasitaire, de la fabrication des textiles ainsi que les professions de pompier, gardien de stade et celles liées aux soins des animaux, identifiés comme exposant aux pesticides, n'ont pas pu faire l'objet d'une caractérisation en termes d'exposition professionnelle du fait du manque de données dans les publications identifiées. Néanmoins, les données qualitatives renseignées dans la publication d'Ambroise et *al.* (Ambroise 2005) relative à la lutte antiparasitaire rendent bien compte de l'exposition professionnelle aux pesticides des travailleurs de ce secteur.

Bouvier et *al.* (Bouvier et *al.* 2006a, 2006b) renseignant de manière à la fois qualitative et quantitative les expositions professionnelles aux pesticides de jardiniers, fleuristes et vétérinaires mentionnent plusieurs limites à leur étude : à savoir, une exposition au dichlorvos vraisemblablement sous-estimée, la non exhaustivité des organophosphorés pris en compte dans l'étude, la petite taille de la population de l'étude.

3.3 Enquêtes SUMER

L'enquête SUMER (Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels) est une enquête transversale réalisée tous les 8 ans environ par la Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES) et la Direction des relations au travail (DRT), et ce depuis 1987. Elle permet une évaluation des expositions professionnelles des salariés, de la durée de ces expositions et des protections collectives ou individuelles éventuelles mises en œuvre. Les évaluations des expositions se font par le médecin du travail à partir d'un questionnaire standardisé sur la dernière semaine travaillée par le salarié. Depuis 2003, un auto-questionnaire standardisé a été ajouté aux données recueillies par le médecin du travail lors d'un entretien médico-professionnel.

L'ensemble des salariés du régime général et de la MSA³³ en France métropolitaine est couvert depuis 1994, étendu aux hôpitaux publics, à La Poste, EDF-GDF, la SNCF et Air France depuis 2003 et aux salariés de la Régie autonome des transports parisiens (RATP), les gens de mer, les agents des collectivités territoriales et à titre expérimental des agents de la fonction publique de l'État (à l'exception des enseignants de l'Éducation nationale) depuis 2010. Aux salariés de la France métropolitaine ont été ajoutés ceux de la Réunion en 2010. L'enquête SUMER 2017 (dernière édition en date) s'est déroulée en France métropolitaine et dans les départements et régions d'outre-mer (DROM) (excepté Mayotte). Elle a couvert l'ensemble des salariés du secteur privé et a intégré pour la première fois l'ensemble de la fonction publique de l'État³⁴. Ces enquêtes portent sur un nombre défini de salariés du territoire français (47 983 salariés ont participé à l'enquête SUMER 2010, 26 500 salariés à l'enquête SUMER 2017), les données recueillies étant ensuite pondérées³⁵ afin d'être représentatives de l'ensemble des salariés français (près de 22 millions en 2010 et 24,8 millions en 2017).

La consultation des synthèses de la DARES portant sur le volet des expositions chimiques des salariés, réalisées d'après les deux dernières enquêtes SUMER (2010 et 2017) a permis d'identifier de nombreuses informations relatives aux expositions professionnelles aux pesticides, ceux-ci étant classés en différentes catégories fonctionnelles : fongicides, herbicides, insecticides et « autres pesticides ».

Seules certaines estimations en lien avec ces diverses catégories de pesticides sont reportées ci-dessous :

- le nombre et la proportion de salariés exposés à chacune des catégories de pesticides précitées parmi l'ensemble des salariés français - sachant qu'un même salarié peut avoir été exposé à l'une ou plusieurs de ces catégories de pesticides ;

³³ Les non-salariés affiliés à la MSA ne sont pas couverts.

³⁴ Hors personnels non enseignants de l'Éducation nationale et enseignants des établissements privés.

³⁵ Redressement en fonction des caractéristiques des médecins-enquêteurs, correction du biais induit par la corrélation entre la fréquence des visites et les prévalences des expositions, correction de la non-réponse totale et enfin calage sur marges. Pour cette dernière étape, les critères utilisés sont le sexe, la tranche d'âge, la nationalité, le type de temps de travail, l'ancienneté dans l'établissement, le type de contrat, la catégorie socioprofessionnelle, le secteur d'activité en 5 postes et la taille d'établissement.

- les trois catégories socioprofessionnelles ayant des effectifs de salariés exposés les plus élevés ;
- les proportions de salariés exposés en fonction du secteur d'activité de l'établissement employeur (trois secteurs avec le pourcentage de salariés exposés les plus élevés et trois secteurs avec les effectifs de salariés exposés les plus élevés) et selon la famille professionnelle (trois familles avec les pourcentages de salariés exposés les plus élevés et trois familles avec les effectifs de salariés exposés les plus élevés).

Les données renseignées ci-dessous sont parcellaires, étant donné que les synthèses de la DARES renseignent davantage de catégories socioprofessionnelles, de secteurs d'activités et de familles professionnelles ayant des pourcentages ou des nombres de salariés exposés parmi les plus élevés. Par ailleurs, davantage d'indicateurs de l'exposition professionnelle sont renseignés, notamment les effectifs et le pourcentage de salariés exposés à la catégorie de pesticides d'intérêt selon la durée (en heures) ou encore l'intensité (très faible à très forte), estimées de l'exposition au cours de la semaine travaillée précédente. Ces indicateurs n'ont pas pu être analysés au regard des délais impartis et de fait ne sont pas reportés dans ce rapport.

Il s'agit de noter que les expositions rapportées dans les enquêtes SUMER concernent la semaine précédant l'enquête et que les expositions professionnelles des travailleurs non-salariés (affiliés à la MSA) ne sont pas incluses dans ces estimations.

Par ailleurs, ces estimations constituent le reflet des expositions professionnelles aux pesticides des salariés en 2010 et en 2017 et ne sont donc pas forcément représentatives des expositions des salariés sur l'ensemble de leur vie professionnelle. Néanmoins, ces informations permettent, de souligner la diversité des secteurs d'activité et des catégories socio-professionnelles exposés aux pesticides d'une part, et d'autre part, de donner un ordre de grandeur du nombre de salariés exposés et des tendances d'évolution au cours de la dernière décennie.

3.3.1 Fongicides

Les estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux fongicides (toutes familles chimiques confondues, incluant les dérivés de l'arsenic, du chrome ou du cuivre quand ils sont utilisés comme fongicides), par extrapolation des données des enquêtes SUMER 2010 et 2017 à l'ensemble des salariés français, sont résumées dans le Tableau 14.

Tableau 14 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux fongicides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017

Enquête SUMER	2010	2017
Nombre et % de salariés exposés parmi l'ensemble des salariés	110 000 salariés (0,5%)	199 800 salariés (0,8%)
Trois CSP présentant les effectifs de salariés exposés les plus élevés	- Ouvriers qualifiés : 33 500 salariés (0,9%) - Employés de commerce et de service : 29 300 salariés (0,7%)	- Ouvriers qualifiés : 114 000 salariés (2,6%) - Employés de commerce et de service : 52 500 salariés (0,9%)

Enquête SUMER	2010	2017
	- Ouvriers non qualifiés/agricoles : 28 800 salariés (1,2%)	- Professions intermédiaires : 14 300 salariés (0,3%)
Trois AE ayant la plus grande proportion de salariés exposés (effectifs, %)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 23 800 salariés (9,7%) - Industrie chimique : 4000 salariés (2,2%) - Construction : 12 200 salariés (0,8%)	- Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques : 7 600 salariés (3,6%) - Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution : 4 500 salariés (3,1%) - Agriculture, sylviculture et pêche : 8 900 salariés (2,8%)
Trois AE ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Administration publique : 56 300 salariés (2,0%) - Activités de services administratifs et de soutien : 27 100 salariés (1,3%) - Autres activités de services : 22 100 salariés (2,8%)
Trois FP ayant la plus grande proportion de salariés exposés	- Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 14 700 salariés (10,3%) - Techniciens et cadres de l'agriculture : 2900 (8,2%) - Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons : 12 200 salariés (8,0%)	- Ouvriers qualifiés de la manutention : 21 100 salariés (4,2%) - Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 14 900 salariés (4,1%) - Agents d'entretien : 58 100 salariés (4,0%)
Trois FP ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Agents d'entretien : 58 100 salariés (4,0%) - Ouvriers qualifiés de la manutention : 21 100 salariés (4,2%) - Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 14 900 salariés (4,1%)

CSP : Catégorie socioprofessionnelle ; AE : activité économique (correspond au secteur d'activité de l'établissement employeur) ; FP : famille professionnelle des salariés ; NR : non renseigné.

3.3.2 Herbicides

Les estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux herbicides (familles telles que carbamates, diazines et triazines, pyridines-bipyridiums (paraquat, diquat), aminoplastes...), par extrapolation des données des enquêtes SUMER 2010 et 2017 à l'ensemble des salariés français, sont résumées dans le Tableau 15. Il semble qu'une nouvelle catégorie relative aux pesticides classés cancérigènes par le CIRC ait été intégrée dans le questionnaire de l'enquête SUMER menée en 2016-2017 comparativement à l'enquête de 2009-2010, visant à mettre en évidence les expositions des salariés à quatre insecticides (malathion, diazinon tétrachlorvinphos, parathion) du groupe 2A (agents probablement cancérigènes pour l'humain) ainsi qu'à un herbicide (glyphosate) du groupe 2B (agent peut-être cancérigène pour l'humain). Le glyphosate étant un herbicide fréquemment utilisé, la comparaison directe des estimations renseignées à partir des résultats des deux enquêtes, telles que reportées dans le Tableau 15, n'est pas pertinente.

Tableau 15 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux herbicides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017

Enquête SUMER	2010	2017
Nombre et % de salariés exposés parmi l'ensemble des salariés	114 900 salariés (0,5%)	154 300 salariés (0,6%)
Trois CSP présentant les effectifs de salariés exposés les plus élevées	- Ouvriers non qualifiés/agricoles : 29 000 salariés (1,2%) - Employés de commerce et de service : 29 500 salariés (0,7%) - Ouvriers qualifiés : 20 700 salariés (0,5%)	- Ouvriers qualifiés : 110 600 salariés (2,5%) - Employés de commerce et de service : 22 800 salariés (0,4%) - Professions intermédiaires : 12 500 salariés (0,2%)
Trois AE ayant la plus grande proportion de salariés exposés (effectifs, %)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 22 600 (9,3%) - Administration publique : 31 700 salariés (1,2%) - Activités de services administratifs et de soutien : 15 600 (1,1%)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 9 500 salariés (3,0%) - Recherche-développement scientifique : 2 800 salariés (2,0%) - Administration publique : 55 000 salariés (1,9%)
Trois AE ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Administration publique : 55 000 salariés (1,9%) - Activités de services administratifs et de soutien : 33 700 salariés (1,7%) - Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles : 18 800 salariés (0,6%)
Trois FP ayant la plus grande proportion de salariés exposés	- Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 16 700 salariés (11,7%) - Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons : 15 700 salariés (10,3%) - Techniciens et cadres de l'agriculture : 2400 salariés (6,7%)	- Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 22 000 salariés (6,0%) - Ouvriers qualifiés de la manutention : 20 800 salariés (4,1%) - Agents d'entretien : 55 800 salariés (3,9%)
Trois FP ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Agents d'entretien : 55 800 salariés (3,9%) - Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 22 000 salariés (6,0%) - Ouvriers qualifiés de la manutention : 20 800 salariés (4,1%)

CSP : Catégorie socioprofessionnelle ; AE : activité économique (correspond au secteur d'activité de l'établissement employeur) ; FP : famille professionnelle des salariés ; NR : non renseigné.

3.3.3 Insecticides

Les estimations relatives aux salariés exposés professionnellement aux insecticides, par extrapolation des données des enquêtes SUMER 2010 et 2017 à l'ensemble des salariés français, sont résumées dans le Tableau 16. Les insecticides non pyréthrinoïdes représentent 59 substances actives (organochlorés, organophosphorés, carbamates, ...). Les insecticides pyréthrinoïdes sont actuellement les insecticides les plus courants qu'on retrouve en agriculture, en horticulture, en santé publique (hôpitaux) et dans les résidences pour éradiquer les insectes des habitations, dans les installations pour les animaux, dans les entrepôts et serres, etc. Tel que mentionné précédemment, l'enquête SUMER de 2017 a intégré une catégorie de pesticides supplémentaires visant à mettre en évidence les expositions des salariés à certains pesticides classés cancérigènes par le CIRC, dont quatre insecticides (malathion, diazinon tétrachlorvinphos, parathion). De fait, les expositions à ces substances

ne sont pas comptabilisées dans les estimations de SUMER 2017 relatives aux insecticides pyréthrinoïdes ou non pyréthrinoïdes. La comparaison directe des estimations calculées d'après les deux enquêtes telles que reportées dans le Tableau 16 n'est donc pas pertinente pour les insecticides.

Tableau 16 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement à certains insecticides selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017

Type d'insecticides	Tous types* (SUMER 2010)	Tous types sauf pyréthrinoïdes (SUMER 2017)	Pyréthrinoïdes (SUMER 2017)
Nombre et % de salariés exposés parmi l'ensemble des salariés	97 500 salariés (0,5%)	161 100 salariés (0,6%)	79 500 salariés (0,3%)
Trois CSP présentant les effectifs de salariés exposés les plus élevées	- Employés de commerce et de service : 29 500 salariés (0,7%) - Ouvriers qualifiés : 29 000 salariés (1,2%) - Ouvriers non qualifiés/agricoles : 20 700 salariés (0,5%)	- Ouvriers qualifiés : 96 800 salariés (2,2%) - Employés de commerce et de service : 37 600 salariés (0,7%) - Professions intermédiaires : 18 300 salariés (0,4%)	- Ouvriers qualifiés : 41 300 salariés (0,9%) - Employés de commerce et de service : 16 200 salariés (0,3%) - Professions intermédiaires : 11 600 salariés (0,2%)
Trois AE ayant la plus grande proportion de salariés exposés (effectifs, %)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 18 900 salariés (7,7%) - Activités de services administratifs et de soutien : 11 100 salariés (0,8%) - Administration publique : 16 600 salariés (0,5%)	- Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution : 2 800 salariés (2,0%) - Administration publique : 52 500 salariés (1,8%) - Recherche-développement scientifique : 2 100 salariés (1,5%)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 4 900 salariés (1,6%) - Autres activités spécialisées, scientifiques et techniques : 3 000 salariés (1,4%) - Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution : 2 000 salariés (1,4%)
Trois AE ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Administration publique : 52 500 salariés (1,8%) - Activités de services administratifs et de soutien : 26 700 salariés (1,3%) - Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles : 24 100 salariés (0,7%)	- Activités de services administratifs et de soutien : 24 400 salariés (1,2%) - Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles : 17 000 salariés (0,5%) - Hébergement médico-social et social et action sociale sans hébergement : 5 300 salariés (1,1%)
Trois FP ayant la plus grande proportion de salariés exposés	- Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 12 000 salariés (8,4%) - Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons : 11 200 salariés (7,4%) - Techniciens et cadres de l'agriculture : 2 200 salariés (6,4%)	- Ouvriers qualifiés de la manutention : 21 700 salariés (4,3%) - Agents d'entretien : 57 500 salariés (4,0%) - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal : 4 000 salariés (3,7%)	- Ouvriers qualifiés de la manutention : 22 300 salariés (4,4%) - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal : 4 000 salariés (3,7%) - Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons : 3 300 salariés (2,3%)

Type d'insecticides	Tous types* (SUMER 2010)	Tous types sauf pyréthrinoïdes (SUMER 2017)	Pyréthrinoïdes (SUMER 2017)
Trois FP ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Agents d'entretien : 57 500 salariés (4,0%) - Ouvriers qualifiés de la manutention : 21 700 salariés (4,3%) - Aides à domicile et aides ménagères : 10 600 salariés (1,9%)	- Ouvriers qualifiés de la manutention : 22 300 salariés (4,4%) - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal : 4000 salariés (3,7%) - Caissiers, employés de libre-service : 4 100 salariés (0,8%)

CSP : Catégorie socioprofessionnelle ; AE : activité économique (correspond au secteur d'activité de l'établissement employeur) ; FP : famille professionnelle des salariés ; NR : non renseigné.

*La synthèse.Stat' de la DARES « Les expositions aux risques professionnels - les produits chimiques » d'après l'enquête SUMER 2010 indique des estimations de nombres et de pourcentages de salariés exposés aux insecticides de la famille des organophosphorés. Toutefois, il semble d'après le questionnaire soumis lors de l'enquête SUMER menée en 2009-2010 que les expositions des salariés à tous types d'insecticides aient été notifiées.

3.3.4 Autres pesticides

Cette catégorie inclut les régulateurs de croissance des plantes, les répulsifs, les rodenticides, les molluscicides, etc. Les estimations relatives aux salariés exposés professionnellement à cette catégorie « autres pesticides », par extrapolation des données des enquêtes SUMER 2010 et 2017 à l'ensemble des salariés français, sont résumées dans le Tableau 17.

Tableau 17 - Estimations relatives aux salariés exposés professionnellement à la catégorie « autres pesticides » selon les enquêtes SUMER 2010 et 2017

Enquête SUMER	2010	2017
Nombre de salariés exposés parmi l'ensemble des salariés	58 900 de salariés (0,3%)	88 300 salariés (0,4%)
Trois CSP présentant les effectifs de salariés exposés les plus élevés	- Employés de commerce et de service : 19 800 salariés (0,5%) - Ouvriers qualifiés : 13 800 salariés (0,4%) - Ouvriers non qualifiés/agricoles : 11 200 salariés (0,5%)	- Ouvriers qualifiés : 63 200 salariés (1,4%) - Professions intermédiaires : 10 200 salariés (0,2%) - Employés de commerce et de service : 7 200 salariés (0,1%)
Trois AE ayant la plus grande proportion de salariés exposés (effectifs, %)	- Agriculture, sylviculture et pêche : 5500 salariés (2,2%) - Activités de services administratifs et de soutien : 6 900 salariés (0,5%) - Administration publique : 12 800 salariés (0,4%)	- Production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution : 2 800 salariés (1,9%) - Administration publique : 50 100 salariés (1,8%) - Agriculture, sylviculture et pêche : 5 100 salariés (1,6%)
Trois AE ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	- Administration publique : 50 100 salariés (1,8 %) - Commerce ; réparation d'automobiles et de motocycles : 12 900 salariés (0,4%)
Trois FP ayant la plus grande proportion de salariés exposés	- Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 4 800 salariés (3,4%) - Agents d'entretien : 12 800 salariés (0,9%)	- Agents d'entretien : 53 100 salariés (3,7%) - Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 5 700 salariés (1,6%) - Ouvriers qualifiés travaillant par formage de métal : 1 300 salariés (1,2%)

Trois FP ayant le plus grand nombre de salariés exposés	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Agents d'entretien : 53 100 salariés (3,7%) - Maraîchers, jardiniers, viticulteurs : 5 700 salariés (1,6%) - Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons : 1 600 salariés (1,1%)
---	----	---

CSP : Catégorie socioprofessionnelle ; AE (activité économique, correspond au secteur d'activité de l'établissement employeur); FP : famille professionnelle des salariés ; NR : non renseigné.

3.3.5 Points-clés des enquêtes SUMER 2010 et 2017 en termes d'expositions professionnelles aux pesticides

Les constats suivants peuvent être émis au regard des estimations rapportées ci-dessus, issues des enquêtes SUMER 2010 et 2017 :

- le nombre de salariés exposés professionnellement aux fongicides et aux pesticides de la catégorie « autres pesticides », toutes activités et familles professionnelles confondues, semble augmenter entre 2010 et 2017 :
 - 110 000 (0,5 %) et 199 800 (0,8 %) des salariés étaient exposés professionnellement aux fongicides, respectivement ;
 - 58 900 (0,3 %) et 88 300 (0,4 %) des salariés étaient exposés aux « autres pesticides », respectivement.
- la proportion de salariés du secteur d'activité « agriculture, sylviculture et pêche » exposés aux fongicides tend à diminuer entre 2010 (23 800 salariés, 9,7 %) et 2017 (8 900 salariés, 2,8 %) et, de façon moins marquée, l'exposition aux pesticides de la catégorie « autres pesticides » (5 500 salariés (2,2 %) en 2010 *versus* 5 100 salariés (1,6 %) en 2017) ;
- les pourcentages de salariés exposés aux pesticides dans le secteur du maraîchage, du jardinage ou de la viticulture tend à diminuer entre 2010 et 2017 ; à l'inverse, les effectifs des salariés exposés dans ce secteur d'activité tendent à augmenter :
 - 14 700 salariés (10,3 %) en 2010 *versus* 14 900 salariés (4,1 %) en 2017 exposés aux fongicides ;
 - 4 800 salariés (3,4 %) en 2010 *versus* 5 700 salariés (1,6 %) en 2017 exposés aux pesticides de la catégorie « autres pesticides ».
- la famille professionnelle des agents d'entretien est retrouvée parmi les trois familles professionnelles ayant la plus grande proportion de salariés exposés aux différentes catégories de pesticides d'après l'enquête de 2017 (4,0 % aux fongicides, 3,9 % aux herbicides, 4,0 % aux insecticides non pyrèthrinoides et 4,0 % aux « autres pesticides »), représentant respectivement 58 100, 55 800, 57 500 et 53 100 salariés exposés. Ces effectifs et la proportion de salariés exposés au sein de cette famille semblent augmenter, puisque d'après les estimations de l'enquête SUMER 2010, 22 300 agents d'entretien (1,6 %) étaient exposés aux fongicides, 36 800 (2,6 %) aux herbicides, 23 600 aux insecticides organophosphorés et 12 800 (0,9 %) aux « autres pesticides ». Selon l'équipe impliquée dans la mise en œuvre des enquêtes SUMER, cette augmentation pourrait provenir d'un meilleur repérage du risque chimique lié aux pesticides pour cette famille professionnelle par les médecins du travail, ainsi qu'une plus grande sensibilisation des agents d'entretien eux-mêmes sur ces expositions.

3.4 Expositions professionnelles aux substances actives ayant une présomption de lien avec le cancer de la prostate

Ce chapitre comporte une documentation de l'usage, de la période d'utilisation, des modes d'application et d'exposition des travailleurs de secteurs agricoles aux douze substances actives pour lesquelles des données suffisantes ont été identifiées pour permettre de conclure à une présomption de lien avec la survenue d'un cancer de la prostate, fût-elle qualifiée de faible, moyenne ou forte selon le rapport de l'Inserm 2019 (voir Tableau 34). Les expositions professionnelles au chlordécone sont explorées plus en détail, cette substance étant la seule parmi les douze à présenter une présomption de lien fort avec la survenue d'un cancer de la prostate (Inserm 2019). De fait, les déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles au chlordécone, notamment dans la culture bananière, sont également renseignés.

3.4.1 Chlordécone

Le chlordécone, pesticide organochloré de synthèse, a été découvert en 1951, breveté en 1952 et commercialisé à partir de 1958 en tant qu'insecticide et acaricide. Sa synthèse a été assurée notamment par la société américaine Allied Chemicals. Environ 1 600 tonnes de matière active (à 94,5 % de chlordécone) ont été produites dans trois usines situées respectivement dans le Delaware, en Pennsylvanie et dans une unité complémentaire de fabrication située à Hopewell en Virginie, jusqu'à son interdiction en 1976 aux États-Unis. Sa distribution sous les noms commerciaux de Kepone® et GC-1189® a été effectuée par la société Dupont de Nemours basée aux États-Unis également (Beaugendre et al. 2005; Procaccia and Le Déaut 2009). L'interdiction de la production, de la vente et de l'usage de Kepone® aux États-Unis fait suite à l'observation de pollutions environnementales et d'effets toxiques aigus (intoxications et hospitalisations pour des troubles neurologiques) d'employés d'une usine de production de la molécule à Hopewell en Virginie en 1975. L'enquête menée indique que 62 employés de l'usine d'Hopewell sur 113 s'avèrent être contaminés par le Kepone® (S.S. Epstein 1978). L'usine d'Hopewell sera fermée en juillet 1975 sur ordre des autorités fédérales de l'État de Virginie. La synthèse de chlordécone est poursuivie après 1976 par la société AgroKimicos, située à Riberao Preto dans l'état de Sao Paulo au Brésil (Procaccia and Le Déaut 2009).

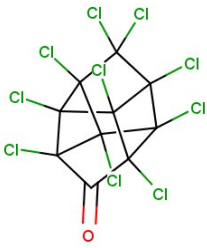
Historiquement, le chlordécone a servi dans diverses régions du monde à lutter contre une grande variété d'ennemis des cultures. Depuis son introduction en 1958, il a fait l'objet de 55 formulations commerciales à des dosages très variés (à 0,125 % pour les pièges à fourmis et cafards ; à 5 % pour la lutte contre le charançon du bananier ; à 25 % pour les appâts pour fourmis et cafards ; à 50 % pour le contrôle de la courtillière ou taupe grillon en Floride ; et à 90 % pour conversion en Kelevan pour la lutte contre les doryphores (plus de détails, voir chapitre 3.4.1.1.7) (ATSDR 2020; Procaccia and Le Déaut 2009).

3.4.1.1 Informations générales sur le chlordécone et les spécialités commerciales en contenant

3.4.1.1.1 Caractérisation et propriétés physico-chimiques du chlordécone

Des informations d'identification du chlordécone ainsi que certaines propriétés physico-chimiques sont renseignées dans le Tableau 18, notamment à partir des rapports de l'US EPA (US EPA 2009) et du CIRC (CIRC 1979).

Tableau 18 - Identification et propriétés physico-chimiques du chlordécone

Nom de la substance	Chlordécone
Famille chimique	Organochloré
Formule développée	
Synonymes	Decachloro-pentacyclo[5,2,1,0 ^{2,6} ,0 ^{3,9} ,0 ^{5,8}]decan-4-one ; Decachloro-octahydro-1,3,4-metheno-2H,5H-cyclobuta[cd]pentalen-2-one ; Decachloroketone ; Decachlorotetracyclodecanone
Numéro CAS	143-50-0
Nom IUPAC	1,2,3,4,6,7,8,9,10,10-decachloropentacyclo[5.3.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,9} .0 ^{4,8}]decan-5-one ³⁶
Numéro EC	205-601-3 ³⁷
Etat physique	Solide cristallin
Point de sublimation	350°C
Solubilité dans l'eau	2,70 mg.L ⁻¹ - peu à pratiquement insoluble
Solubilité dans les solvants	Légèrement soluble dans les solvants hydrocarbonés ; soluble dans les alcools, les cétones, l'acide acétique
coefficient de partage octanol eau Log K_{ow}	5,41
Pression de vapeur (25°C)	< 133 Pa (3.10 ⁻⁷ mmHg)
Poids moléculaire	490,64 g.mol ⁻¹

Compte tenu de son coefficient de partage octanol-eau élevé (Log K_{ow} = 5,41, sur une échelle maximale de 7), le chlordécone est très lipophile. Il a donc tendance à s'accumuler dans les graisses et à se concentrer dans la chaîne alimentaire, en particulier dans les milieux aquatiques (poissons, coquillages...).

³⁶ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlordecone>, consulté le 4 janvier 2021.

³⁷ <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.005.093>, consulté le 4 janvier 2021.

La persistance du chlordécone dans les sols et sa présence dans les sédiments des rivières relèvent principalement de ses propriétés physico-chimiques. En effet, à l'opposé du lindane³⁸, et autres isomères du hexachlorocyclohexane (HCH) (autres pesticides organochlorés employés dans les bananeraies antillaises entre 1960 et 1972), il se caractérise par un très faible degré de dégradation biotique et abiotique du fait de sa stabilité physique et chimique. En effet, cette substance a la particularité d'être très peu soluble dans l'eau d'une part (fonction toutefois des conditions du milieu, en particulier si ce milieu est basique), sa présence dans les milieux aqueux étant associée à sa liaison à des substances organiques sous forme de particules. D'autre part, elle présente une très faible volatilité, est thermiquement stable jusqu'à son point de sublimation (350°C) et manifeste par ailleurs une forte affinité pour la matière organique des sols et des sédiments. Mis en présence de systèmes sol-eau à l'équilibre, le chlordécone va s'associer de façon préférentielle avec la matière organique qui aura alors des teneurs en résidus 10 000 à 100 000 fois plus élevées que celles enregistrées dans l'eau environnante (Procaccia and Le Déaut 2009).

Des concentrations en chlordécone de 0,1-1,0 mg.L⁻¹ ont été mesurées dans les effluents de l'usine de production de chlordécone à Hopewell aux États-Unis et de 2-3 mg.L⁻¹ dans les bassins de retenue du site (S.S. Epstein 1978). Des quantités importantes de chlordécone ont été rejetées également dans l'air durant sa période de fabrication à Hopewell (concentrations entre 0,18 ng.m⁻³ et 54,8 µg.m⁻³)³⁹. Lors de cette période, le transport atmosphérique de particules de chlordécone a été signalé (concentrations entre 1,4 et 20,7 ng.m⁻³) jusqu'à 25 km environ du site de production (S.S. Epstein 1978). Cette propriété de transport à longue distance du chlordécone indique qu'une partie des émissions était *a minima* constituée de particules fines ayant un temps de séjour relativement long dans l'atmosphère (Lewis and Lee Jr 1976). Dans l'air, le chlordécone peut être directement photodégradé ou oxydé par l'ozone et les radicaux hydroxyles formés par photoxydation (Les cahiers du PRAM 2011). L'ATSDR indique qu'hormis les concentrations historiques de chlordécone atmosphériques obtenues à partir d'échantillons prélevés à proximité du site de fabrication, aucune information relative à sa concentration dans l'atmosphère n'a été identifiée (ATSDR 2020).

En France, lors de la campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant (CNEP) réalisée entre 2018 et 2019 par l'Anses en collaboration avec Atmo France (fédérant au niveau national les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA)) et le Laboratoire central de la surveillance de la qualité de l'air/ Institut national de l'environnement industriel et des risques ((LCSQA/Ineris)) le chlordécone n'a pas été détecté sur la totalité des 1350 mesurages effectués (métropole + départements et régions d'Outre-mer (DROM) ; prélèvements sur 50 sites), et ce malgré un net abaissement des limites de détection (LD) et de quantification (LQ) de la méthode analytique employée (LD de 0,045 ng.m⁻³; LQ de 0,149 ng.m⁻³) (ANSES 2020a).

³⁸ Le lindane est l'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane ou gamma-HCH.

³⁹ A titre de comparaison, la VLEP du chlordécone (moyenne pondérée sur 10 heures) recommandée en 1976 par l'institut américain en santé au travail (NIOSH - *National Institute for Occupational Safety & Health*) est de 0,001 mg.m⁻³ (1 µg.m⁻³) (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0365.html>), consulté le 4 janvier 2021 ; (Epstein, 1978)).

Le chlordécone de qualité technique était composé :

- de chlordécone (88,6 % à 99,4 %), d'eau (3,5 à 6 %) et d'hexachlorocyclopentadiène (0,1 %) selon l'OMS (WHO 1990) ;
- de chlordécone (94,5 % - teneur en chlore de 72,3 %), de méthanol (0,3 %), d'eau (5,09 %), de sulfate (0,01 %) et d'hexachlorocyclopentadiène (0,1 %) selon le CIRC (CIRC 1979).

3.4.1.1.2 Autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de chlordécone en France

En avril 1971, la commission des toxiques a délivré une autorisation provisoire de vente (APV) pour le Kepone® sous forme d'appât pour lutter contre les blattes. En février 1972, le Comité d'Etude des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole accorde une APV d'un an à la spécialité Kepone® 5 % de la Seppic (Société d'Exploitation de Produits Pour les Industries Chimiques), une filiale de la société Dupont de Nemours. Le procès-verbal mentionne que « *Les renseignements techniques fournis au Comité montrent que cette matière active est efficace à l'égard du charançon du bananier* ». La dose d'emploi spécifiée est de 75 kg.ha⁻¹ (Fintz 2010).

Cette APV a été consolidée jusqu'à ce qu'intervienne, en 1981, l'autorisation provisoire de vente du Curlone®, seconde formulation commerciale à base de chlordécone, avec les mêmes doses d'emploi que le Kepone 5 %® et lui succédant donc (Procaccia and Le Déaut 2009). Le Curlone® fait l'objet d'une homologation officielle en 1986.

Une APV en février 1981, puis une homologation en novembre 1986, ont été obtenues pour la spécialité Musalone®, de composition strictement identique au Kepone® 5 % de la Seppic. Cependant, cette spécialité n'aurait jamais été commercialisée jusqu'à son retrait d'homologation en février 1990 (Letchimy 2019).

3.4.1.1.3 Circuit d'importation et de commercialisation du chlordécone en France

Entre 1972 et 1976, le chlordécone sous formulation de Kepone® a été importé aux Antilles françaises par les Etablissements Vincent de Laguarigue, qui achetaient le produit *via* une filiale de Dupont de Nemours basée à Miami (Merlin 2015; Procaccia and Le Déaut 2009).

Entre 1981-1993, la société Calliope à Port-la-Nouvelle dans l'Aude a établi la formulation de Curlone® (5 % de chlordécone), à partir de la molécule de chlordécone synthétisée par une société brésilienne. Le Curlone® était ensuite acheté et commercialisé aux Antilles par les Etablissements Laurent de Laguarigue (Procaccia and Le Déaut 2009).

3.4.1.1.4 Usages et formulations de chlordécone autorisés en France

En France, les seuls usages autorisés du chlordécone ont concerné la lutte contre les blattes et le charançon du bananier dont les larves se nourrissent des racines de la plante, entravant son développement et surtout fragilisant son implantation en favorisant ainsi les déracinements. De fait, le chlordécone a été employé dans les bananeraies aux Antilles françaises, sous la forme d'une poudre mouillable dosée à 5 % (poids/poids) de matière active, commercialisée sous les noms de Kepone® (période 1972-1978) et Curlone® (période 1982-1993) (Joly 2010; Macarie et al. 2016). Cependant, il n'est pas impossible qu'une faible partie

de ce produit ait pu être dérivée vers d'autres usages agricoles (Procaccia and Le Déaut 2009). A ce sujet, le rapport d'étude de Philippe Verdol (maître de Conférences en Economie Université des Antilles) indique à propos des spécialités Kepone® et Curlone® que : « convaincus de son efficacité, certains planteurs et ouvriers agricoles ont étendu son usage aux parasites des cultures fruitières et maraîchères, voire aux plantations de cannes à sucre. Des ouvriers agricoles reconnaissent aussi l'avoir utilisé de façon préventive, à la demande des grands propriétaires fonciers, en le mêlant à des terres – non infestées de charançons – qu'ils venaient de défricher⁴⁰ » (Verdol NR).

Les spécialités commerciales Kepone®, Curlone® et Musalone® à base de chlordécone ayant été autorisées en France étaient de composition identique, indiquée dans le Tableau 19 (source : dossiers d'homologation du Curlone® et de la Musalone®).

Tableau 19 - Composition des spécialités à base de chlordécone ayant été autorisées en France

Composés chimiques	Pourcentages dans la spécialité
Chlordécone (80 %)	6,35 % (soit 5 % pur)
Arylalkylsulfonate de sodium (26 %)	0,50 %
Kaolin	93,15 %

La dose d'application de Kepone® recommandée était de 30 g de produit (poudre cristalline) par pied ($75 \text{ kg}\cdot\text{ha}^{-1}$ soit approximativement $3 \text{ kg}\cdot\text{ha}^{-1}$ de matière active) à disposer manuellement en couronne sur 10 cm autour du "pseudotrunc" du bananier, tous les 6 à 18 mois en fonction du niveau d'infestation de la parcelle (Cabidoche et al. 2006; Cabidoche, Jannoyer, and Vannière 2006). Environ 120 t de chlordécone auraient ainsi été appliquées dans les bananeraies des Antilles françaises (Martinique et Guadeloupe), soit 2400 t de Kepone® correspondant à environ 1/10^{ème} de la production mondiale. A noter qu'à partir de 1964, le Kepone® a également été utilisé dans la lutte contre le charançon du bananier au Cameroun, en zone francophone, à la station expérimentale de l'Institut des Fruits et Légumes Coloniaux (IFAC)⁴¹ à Nyombé et en zone anglophone, au Centre de Recherches de la Cameroun Development Corporation à Ekona (Joly 2010; Merlin 2015; Vilardebo et al. 1974).

3.4.1.1.5 Interdiction de vente et d'usage de produits contenant du chlordécone en France

La commission « d'étude de la toxicité des produits phytopharmaceutiques, des matières fertilisantes et des supports de culture » s'est prononcée en septembre 1989 pour l'interdiction du chlordécone à la suite du réexamen d'un ensemble de dossiers (cette même commission

⁴⁰ Témoignage de paysans du Sud Basse-Terre à la conférence d'Anse-Bertrand, le 30 avril 2011, dont l'objet était de donner la parole aux victimes du chlordécone. Cette Conférence intitulée "Nouveaux droits et Nouvelles perspectives des victimes économiques et sanitaires du chlordécone" avait été organisée par l'association Agriculture Société Santé Environnement (ASSE) alors présidée par Philippe Verdol. Selon les paysans guadeloupéens du sud Basse-Terre, cette pratique « d'épandage préventif » avait encore cours dans les années 1980 et 1990.

⁴¹ L'IFAC est devenu l'Institut de Recherche sur les Fruits et Agrumes (IRFA) en 1975, puis a été intégré au CIRAD en 1984.

avait déjà conseillé son interdiction dès 1968, en raison de ses dangers potentiels pour la santé humaine et animale). Cet avis a été suivi du retrait de l'autorisation de vente de la spécialité commerciale Curlone® en février 1990, puis en juillet 1990 de l'interdiction de la substance active, c'est-à-dire le chlordécone (Procaccia and Le Déaut 2009).

Cependant, la législation existante à l'époque prévoyait que la vente, sur le marché français, d'un produit qui avait fait l'objet d'un retrait d'homologation, ne pouvait cesser qu'un an après la notification de ce retrait. Il était précisé par ailleurs qu'un délai d'un an supplémentaire pouvait être toléré avant le retrait définitif du produit. Ces dispositions signifiaient que le Curlone® pouvait être employé aux Antilles au maximum jusqu'en février 1992. Dans les faits, l'utilisation du Curlone® aux Antilles s'est poursuivie au-delà, jusqu'en septembre 1993, du fait de deux décisions : l'une accordant à titre dérogatoire un délai supplémentaire d'utilisation courant jusqu'au 28 février 1993, et l'autre autorisant les planteurs de bananiers à utiliser le reliquat des stocks de Curlone® jusqu'au 30 septembre 1993 (Procaccia and Le Déaut 2009)⁴².

3.4.1.1.6 Réglementation actuelle en Europe

Dans l'Union européenne, le chlordécone est actuellement inscrit sur la liste des substances devant être éliminées et faisant l'objet d'une interdiction complète de production et d'utilisation figurant à l'annexe 1 du règlement (CE) n°850/2004⁴³ relatif aux polluants organiques persistants (POPs) (PNUE 2007).

La question du chlordécone dans les déchets est couverte au niveau européen dans le même règlement, tel que modifié par le règlement (CE) n°1195/2006. D'après ce texte, les déchets contenant des POP visés dans la liste (incluant le chlordécone) en concentration supérieure à 50 mg.kg⁻¹ doivent être traités de manière à détruire le contenu en POP (PNUE 2007).

3.4.1.1.7 Usages et formulations de substances précurseurs susceptibles d'être dégradées en chlordécone et de générer des expositions professionnelles au chlordécone

Perchlordécone

Le perchlordécone (ou dodécachloro-octahydro-1,3,4-méthéno-2H cyclobuta (cd) pentalène) est un dérivé chloré du cyclopentadiène structurellement très similaire au chlordécone (Fintz 2010). Le perchlordécone est la substance active de la spécialité Mirex®, introduite commercialement aux États-Unis en 1959 pour être utilisée dans les formulations de pesticides et comme ignifuge industriel. Dans les années 1960, le Mirex® était couramment utilisé dans les États du sud pour lutter contre les fourmis rouges. Son utilisation a été interdite

⁴² Selon Chem-Sources cité par le NTP (2016), plus aucun producteur de chlordécone n'était identifié en 2009, néanmoins le chlordécone était disponible à l'achat auprès de 8 fournisseurs américains et d'1 fournisseur européen.

⁴³ Consultable sous : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0850>.

aux États-Unis en 1978, à l'exception de l'usage sur les cultures d'ananas, jusqu'à épuisement des stocks disponibles (ATSDR 2020).

En France, le Comité d'Etude des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole a attribué une APV au Mirex 450® (0,45 % de perchlordécone) en avril 1970, notamment pour la lutte contre la fourmi-manioc appartenant au genre *Atta* et *Acromyrmex*. Cette APV a été confirmée par le Comité en 1973 puis en 1975. En 1975, la Seppic a proposé une formulation de granulés-appât, le Mirex 300® composé à 0,3 % de perchlordécone, 91,5 % de maïs (grains et rafles broyés) et 8,2 % d'huile de soja, pour lutter contre la fourmi de l'ananas (*phéidole megacephala*). Celle-ci a reçu une APV, avec une dose d'usage spécifiée de 3 kg.ha⁻¹ (soit 9 g.ha⁻¹ de matière active). En 1980, le Comité d'Etude des Produits Antiparasitaires à Usage Agricole a proposé une homologation d'une autre formulation, le Mirex 450® de la Seppic, des appât-granulés pour fourmi à base de 0,47 % de perchlordécone, 90,98 % de pulpe d'agrumes et 8,55 % d'huile d'arachide (Fintz 2010).

Le processus principal de dégradation du Mirex® est la photolyse dans l'eau ou à la surface du sol (ATSDR 2020). Or, les produits de dégradation des appâts à base de Mirex® incluent le chlordécone. Selon Carlson et al. (Carlson et al. 1976), 12 ans après application de Mirex® sur le sol, 65 et 73 % des résidus mesurés étaient du perchlordécone et entre 3 et 6 % du chlordécone (Carlson et al. 1976). Le Mirex® a été appliqué à proximité des cultures vivrières principalement en Grande-Terre de Guadeloupe, et de manière plus limitée dans le nord-est de la Basse-Terre de Guadeloupe pour lutter contre la fourmi-manioc dans les années 1990. La Martinique n'était pas concernée par cet insecte selon Cabidoche et Lesueur Jannoyer (Cabidoche and Lesueur-Jannoyer 2011). La quantité totale estimée de chlordécone pouvant dériver du Mirex® en Guadeloupe correspondrait aux quantités nominales de chlordécone épandues sur 2 ha de bananeraies entre 1980 et 1993 (Cabidoche et al. 2006; Cabidoche and Lesueur-Jannoyer 2011) soit des quantités très modérées en comparaison des quantités de chlordécone épandues *via* les formulations de Kepone® et Curlone®. La contamination des sols, dans ce cas très ponctuelle car les granulés étaient déposés en sachets éventrés à proximité des nids, peut être responsable de quelques faibles valeurs de chlordécone enregistrées dans des échantillons composites de sols de Grande-Terre, n'ayant jamais reçu d'apport de chlordécone (Cabidoche et al. 2006).

Kelevan

La littérature scientifique fait état d'une exportation des États-Unis d'une formulation de Kepone® à 90 % de chlordécone vers l'Europe, en particulier l'Allemagne (S.S. Epstein 1978). La société allemande Spieß und Sohn importait cette formulation en vue de sa transformation en une substance proche du chlordécone, nommée Kelevan (delta-(5-hydroxy-1,2,3,4,6,7,8,9,10,10-décachlor-pentacyclo 5,3,0,0^{2,6},0^{3,9},0^{4,8} décyl ester de l'acide lévulique). Le Kelevan de grade technique était composé à 94 % - 98 % de Kelevan pur, 0,1 à 2 % de chlordécone et 0,5 % - 4 % de sels inorganiques (WHO 1986). Cette substance a été commercialisée sous forme de poudre mouillable sous le nom commercial de Despirol® (à 50 % de Kelevan). Ce produit a été largement utilisé en Irlande, en Allemagne Fédérale et dans un certain nombre de pays du bloc soviétique afin de lutter contre les doryphores de la pomme de terre (Fintz 2010) et également comme moyen de lutte contre les charançons des betteraves, du maïs et du bananier (WHO 1986, 1987). Or, le Kelevan se dégrade dans les sols en quelques semaines et le principal produit de cette dégradation est le chlordécone (WHO 1986). Toutefois, des informations relatives à l'utilisation éventuelle, par importation

illégal, de Kelevan en France et notamment dans les régions frontalières n'ont pas été identifiées dans la littérature scientifique.

3.4.1.2 Identification des secteurs d'activité, professions ou travaux exposant au chlordécone

La synthèse chimique de chlordécone n'a jamais eu lieu en France. Celle-ci a été produite aux États-Unis jusqu'en 1976, les autorités fédérales américaines en interdisant alors sa fabrication et sa commercialisation. La synthèse a, par la suite, repris au Brésil *via* la société AgroKimicos (Procaccia and Le Déaut 2009).

Des travaux exposant en lien avec la formulation de la spécialité Curlone® ont eu lieu en France, dans l'usine Calliope à Port-la-Nouvelle dans l'Aude. Les employés de Calliope établissaient la formulation de Curlone® par dosage à 5 % de la molécule de chlordécone en provenance d'une société brésilienne. Des expositions professionnelles du fait de la manipulation des sacs de chlordécone de grade technique, de la poudre de chlordécone de grade technique pour la formulation de Curlone® (dosage à 5 %) ou encore liées aux activités d'ensachage, de transport et stockage de Curlone® ont donc eu lieu en France.

L'importation des États-Unis et la distribution de Kepone® entre 1972 et 1976, ainsi que l'importation de chlordécone de grade technique du Brésil à la société Calliope à Béziers (entre 1981 et 1991) puis la distribution de la spécialité Curlone® (voir chapitre 3.4.1.1.4) ont pu générer des expositions au chlordécone *via*, par exemple, le relargage de poudre dans l'air lors de la manipulation des contenants (sacs de poudre), puis dépôt de cette poudre dans l'environnement de travail (lieu de stockage par exemple). On estime qu'environ 300 tonnes de produits à base de chlordécone (120 tonnes de 1972 à 1976 importées des États-Unis et 180 tonnes fabriquées au Brésil de 1981 à 1991) ont été utilisées aux Antilles françaises (Procaccia and Le Déaut 2009).

Les travaux exposant au chlordécone les mieux documentés sont en lien avec l'usage des formulations à base de chlordécone ayant eu lieu en cultures bananières. De façon officielle, le chlordécone a été utilisé aux Antilles françaises entre 1972 et 1993, exposant directement et de manière certaine les travailleurs agricoles des bananeraies. Après 1993, on peut soupçonner que son utilisation ait pu continuer par endroits (en 2003, un stock d'une dizaine de tonnes de chlordécone fut découvert dans des hangars (Boutrin and Confiant 2007) cité par (Colombano et al. 2009)).

En 1981, sur les 13 500 travailleurs antillais de la banane, 1200 (9 %) étaient en contact avec le chlordécone selon les estimations. Parmi ces 1200 personnes, 67 % étaient des hommes et 33 % des femmes. Par ailleurs, 57 % étaient des salariés permanents et 43 % de la main d'œuvre familiale, y compris les chefs d'exploitations. Les faibles effectifs d'exposés au chlordécone en 1981 peuvent être expliqués par le fait que seuls les stocks de produits à base de chlordécone disponibles aux Antilles ont été utilisés entre la fin des années 70 et le début des années 80, ceux-ci étant indisponibles sur le marché. En 1989, 12 735 travailleurs agricoles permanents travaillaient dans les bananeraies. 77 % de ces travailleurs agricoles ont été exposés au chlordécone, soient environ 9 800 personnes, dont 28 % de femmes et 72 % d'hommes, 54 % de salariés permanents et 46 % de main d'œuvre familiale (SPF 2018; Vainqueur-Christophe 2019).

Une note du 2 octobre 1975 de l'IFAC sur l'usage de Kepone® aux Antilles adressée à l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE anciennement INRA) détaille la conduite de la lutte contre le charançon du bananier en bananeraie d'exploitation, « avec le minimum de traitements (et de dépenses) ». Deux phases sont notamment décrites, la première étant l'estimation du niveau d'infestation, la seconde étant le traitement lui-même dont l'exécution et la détermination de la dose dépendait de la première phase.

L'estimation du niveau d'infestation par modalités d'observation « dans les jours qui suivent la coupe d'un régime, à tout moment de l'année » y est détaillée de la façon suivante : «

- dégager le tronc du bananier de toute feuille pendante et de tous détritiques au sol et enlever la terre tout autour de la souche sur une profondeur de 15-20 cm environ.
- enlever également la portion de la vieille souche à proximité de celle du bananier qui va être observée, sans entamer celle-ci.
- avec un coutelas (machette) très bien affuté, décortiquer tangentiellement et verticalement le tour de la souche. N'enlever que 1 à 3 cm d'épaisseur de tissu.
- observer la présence de galerie aussi petite et étendue soit-elle ou l'absence. Dans le premier cas, la souche sera déclarée infestée, dans le second cas elle est considérée comme saine, bien qu'une attaque ait pu passer inaperçue (...).

De 30 à 50 souches seront ainsi observées par carré de 1 à 3 hectares. Si le nombre de pieds récoltés lors d'une seule coupe n'est pas suffisant, les observations porteront sur 2 à 3 coupes. S'il est souhaitable de faire ce travail sur l'ensemble des carrés d'une bananeraie, cela n'est pas indispensable. Il est évident que ces observations ne peuvent se faire dans un carré récemment planté, ni entre chaque période de récolte de cycles successifs lorsqu'ils sont nettement séparés. Les observations seront effectuées environ 1 carré sur 2, répartis en mosaïque sur l'ensemble de la plantation. (...) Dans tous les secteurs où la moyenne du pourcentage de souches infestées dépasse 5 %, un traitement sera effectué sur la totalité du secteur selon les modalités indiquées ci-après en fonction du niveau des attaques. »

Les modalités de traitement avec le Kepone® (poudre à 5 % de chlordécone) sont décrites dans cette note, celles-ci « restant les mêmes, qu'il s'agisse d'obtenir l'assainissement d'une plantation modérément ou fortement infestée ou du maintien de son état sanitaire au-dessous du seuil critique, à l'exception de la dose d'insecticide et de la fréquence d'application :

L'épandage se fait à la main, par application du produit sur une couronne de 20-25 cm de large autour du bananier directement sur le sol qui aura été débarrassé de tous détritiques végétaux. Pas d'application de l'insecticide sur le pseudo-tronc car il serait totalement sans effet. L'application se fait via une boîte tarée qui permettra de mesurer la quantité de produit commercial à appliquer par bananier. Actuellement aucun appareil ne permet un épandage avec connaissance de la dose appliquée. Concernant la dose et la fréquence d'application : (...) La dose par bananier varie en fonction de l'intensité de la lutte à entreprendre. Celle-ci est déterminée d'après le niveau d'infestation. Par bananier, on entend le pied-mère (ou porteur) et les rejets. Si deux pieds-mères sont côte à côte, chacun recevra une dose entière. Dans le cas des bananeraies en production, une dose de 1,5 g de matière active (chlordécone) soit 30 g de produit commercial est recommandée dans les cas de fortes infestations, à raison de 2 traitements à 6 mois d'intervalle. Dans le cas de nouvelle plantation, il est recommandé d'appliquer impérativement 1 g de chlordécone (soit 20 g de produit commercial) au moment de la plantation. »

Le mode d'application décrit dans cette note est corroboré par de nombreux rapports et témoignages. Malgré le fait que les produits Kepone® et Curlone® ont été commercialisés sous forme de poudre mouillable, rien n'indique qu'un mode d'utilisation par mise en suspension dans un solvant puis pulvérisation n'ait pu avoir lieu (auditions de Mr. Macarie du 3/12/2020 et de Mr. Chabrier du 23/11/2020, par courriers électroniques).

Le chlordécone, qui était commercialisé sous forme d'une poudre blanche, était appliqué au pied du plant de bananier, le plus souvent à mains nues, à l'aide d'une boîte de conserve ou d'un pot de yaourt servant de doseur. La poudre pouvait ensuite être tassée avec le pied, chaussé ou non (SPF 2018).

La dose d'application par épandage au pied de la plante est corroborée par le rapport de Procaccia et Le Déaut (Procaccia and Le Déaut 2009) : « dosage à 30 g de Curlone (soit 1,5 g de chlordécone). Ce qui à raison de 800 pieds de bananes à l'hectare et de 2,5 épandages par an (2 épandages pour un cycle de 8 mois de production) aboutit à un dosage de 3 kg de chlordécone/h/an ». Ce rapport précise que « ces plans d'épandage n'étaient pas systématiques. En principe, un épandage était mené à l'occasion de la plantation du bananier. Puis, chaque année, des tests d'infestation étaient réalisés en décortiquant un échantillon de racine pour déterminer si un traitement était nécessaire. Le Curlone n'a fait l'objet d'aucun épandage aérien. »

A partir de l'ensemble des informations recueillies, il est possible de reconstituer les conditions d'exposition des travailleurs agricoles aux pesticides contenant du chlordécone en culture bananière. Les expositions professionnelles ayant eu vraisemblablement lieu peuvent être des situations :

- d'exposition directe : situations au cours desquelles les travailleurs étaient en contact direct avec les produits contenant le chlordécone (notamment situations de traitement, d'épandage ou de saupoudrage des produits sous forme de poudre aux pieds des bananiers, sur 20 à 25 cm autour de l'arbre). Les situations de transport de sac de Kepone® ou Curlone®, de transvasement du produit depuis le sac dans des seaux, remplissage de pots avec la poudre puis de transport de ce pot contenant le produit dans les plantations, le dosage des produits, le foulage au pied du produit, etc., sont également à considérer ;
- d'exposition indirecte : situations au cours desquelles les travailleurs agricoles étaient en contact avec des équipements (sacs ou seaux vides, etc.), des vêtements, des EPI, de la végétation, des particules du sol souillé par les usages du produit dans les jours, les semaines, les mois précédents. D'autre part, ces expositions indirectes comprennent d'autres activités que celles liées à l'épandage des produits, telles que l'activité de labour à proximité des pieds traités qui peut remettre en mouvement les particules qui étaient contenues dans le sol travaillé, ou encore les activités de taille des bananiers, les activités de récolte, etc.

Afin de compléter la reconstitution des expositions professionnelles au chlordécone en culture bananière aux Antilles françaises lors de l'utilisation des spécialités à base de chlordécone, un certain nombre de déterminants susceptibles de majorer les expositions professionnelles à cette substance sont renseignés en détails dans le chapitre 3.4.1.3.3.

Il est à noter également que l'usage de spécialités à base de chlordécone a pu avoir vraisemblablement lieu dans les lycées agricoles des Antilles françaises. Dès lors, des expositions professionnelles au chlordécone ont pu s'y produire.

Actuellement, l'exposition au chlordécone des travailleurs en bananeraie pourrait persister par contact avec les terres restant contaminées (Vainqueur-Christophe 2019). La présence de chlordécone dans les sols est principalement liée aux pratiques agronomiques dans les bananeraies entre 1971 et 1993. Selon Cabidoche et al. (Cabidoche et al. 2006; Cabidoche, Jannoyer, and Vannièrè 2006), l'application d'un modèle simple d'évolution de la teneur en chlordécone du sol rend compte du lien direct entre l'apport en chlordécone et la teneur observée. Un cas observé de contamination d'une parcelle n'ayant jamais reçu d'apport de chlordécone concerne une parcelle d'arrière-mangrove, imprégnée par les eaux d'émergence d'une nappe située sous des sols cultivés en banane à l'époque des apports de chlordécone, mais, majoritairement sinon, le chlordécone se retrouve dans les sols exactement là où il a été autrefois appliqué. L'hétérogénéité de la teneur en chlordécone des sols pour une même parcelle s'explique notamment par la pratique d'apport du produit (application de la poudre au pied du bananier = concentration par point d'application) ainsi que par les pratiques de travail du sol. Le sol n'étant pas travaillé en bananeraie pérenne, la teneur en chlordécone de la couche superficielle du sol est très élevée, puis très faible sur le profil cultural (profondeur > 30 cm). Dans le cas des bananeraies avec travail du sol régulier, la teneur en chlordécone est diluée sur l'horizon du labour. Enfin, le chlordécone est plus abondant en profondeur si des labours retournés sporadiques sont réalisés et est présent en minces cloisons dans le cas de labours dressés (Cabidoche et al. 2006; Cabidoche, Jannoyer, and Vannièrè 2006).

Par extension, des travailleurs par exemple impliqués dans des activités de dépollution des sols contaminés ou dans des activités du BTP ou de jardinage pourraient être également exposés au chlordécone, notamment *via* ingestion par contact main/bouche ou encore par inhalation *via* la remise en suspension de particules dans l'air. Certains travaux, en effet, tels que le labour, pourraient être susceptibles de générer cette mise en suspension dans l'atmosphère. Aucune donnée de la littérature n'a toutefois pu être identifiée pour appuyer cette hypothèse. Le chlordécone possède *a priori* une probabilité réduite de passer dans la phase gazeuse du sol, puis dans l'atmosphère du fait de sa très faible pression de vapeur (133 Pa) ; toutefois, aucune donnée sur l'importance de l'érosion éolienne dans le transfert du chlordécone vers l'atmosphère n'a pu être identifiée. L'affinité particulière du chlordécone pour les argiles et les matières organiques le rend *a priori* peu disponible sous forme libre et dissoute, seule forme sous laquelle il pourrait pénétrer la peau. De fait, une exposition significative par le contact cutané avec un sol pollué n'est pas à redouter selon l'agence régionale de santé (ARS) de la Martinique⁴⁴ tandis qu'un rapport de 2018 du Plan Chlordécone indique que, par mesure de précaution, une vigilance doit être portée lors de la manipulation de terre contaminée par le chlordécone, l'impact des contacts cutanés avec des sols contaminés ou l'ingestion de particules de terres issues de ces sols nécessitant encore d'être mieux évalué (Chlordécone 2018). Aucune donnée concernant l'hypothétique exposition des travailleurs de circuits de distribution de denrées contaminées par du chlordécone en surface, *via* le dépôt de particules remises en suspension dans l'air à partir des sols, n'a été identifiée.

⁴⁴ <https://www.martinique.ars.sante.fr/system/files/2017-08/20-id%C3%A9es%20fausses-Vweb2.pdf>, consulté le 4 janvier 2021.

3.4.1.3 Caractérisation des expositions professionnelles associées aux professions ou travaux exposant au chlordécone

3.4.1.3.1 *Voies d'exposition des travailleurs*

Les voies possibles d'exposition des travailleurs agricoles au chlordécone de grade technique (sous forme de poudre) ou contenu dans les formulations commerciales Kepone® ou Curlone® (formulées sous formes de poudre mouillable) sont l'inhalation, l'ingestion et le contact cutané (InVS-Inserm 2009). Le Kepone® et Curlone® ayant été formulés sous forme de poudre de taille micronique (audition de Mr. Macarie du 03/12/2020, par courrier électronique), la voie de pénétration respiratoire pour les travailleurs de la culture bananière est certaine, ce d'autant que le mode opératoire imposait un épandage « à la volée ». L'épandage ayant été réalisé le plus souvent à mains nues, la poudre tassée éventuellement au pied non-chaussé, une exposition cutanée des travailleurs est également vraisemblable (InVS-Inserm 2009). Le chlordécone étant lipophile ($\text{Log } K_{ow} > 3$), un passage par voie percutanée est par ailleurs favorisé. Les mains pouvant être fortement contaminées, l'hypothèse d'une contamination main/visage et main/bouche et donc une voie de pénétration orale ou digestive est également vraisemblable, ce d'autant que les conditions d'hygiène dans les plantations ne peuvent pas le plus souvent être respectées (audition CGT Martinique – voir annexe p. 296).

3.4.1.3.2 *Niveaux d'exposition professionnelle*

3.4.1.3.2.1 Indicateurs de l'exposition professionnelle au chlordécone en culture bananière entre 1972 et 1993

La matrice cultures-expositions MatPhyto DOM de SPF permet d'identifier les indicateurs d'exposition professionnelle au chlordécone en culture bananière de Martinique et de Guadeloupe suivants :

- la fréquence moyenne de traitement par chlordécone selon l'année (soit le nombre de passages moyen de chlordécone sur l'ensemble de la sole bananière des exploitations sur lesquelles ont été épandues du chlordécone) : celle-ci est de 1 entre 1972 et 1981 et de 1,3 entre 1982 et 1993⁴⁵.
- l'intensité d'exposition (soit la quantité moyenne de chlordécone épandue à chaque traitement) : 3000 g.ha⁻¹ quelle que soit l'année considérée durant la période entre 1972 et 1993.
- la probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 et 1993) parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières (Figure 6).

⁴⁵ Les fréquences moyennes des traitements par le chlordécone entre 1972 et 1993 ont été normées sur l'ensemble des surfaces des exploitations bananières. Une fréquence de 1 peut ainsi par exemple correspondre à un passage de chlordécone sur l'ensemble de la sole bananière ou bien à 2 passages sur la moitié de la sole.

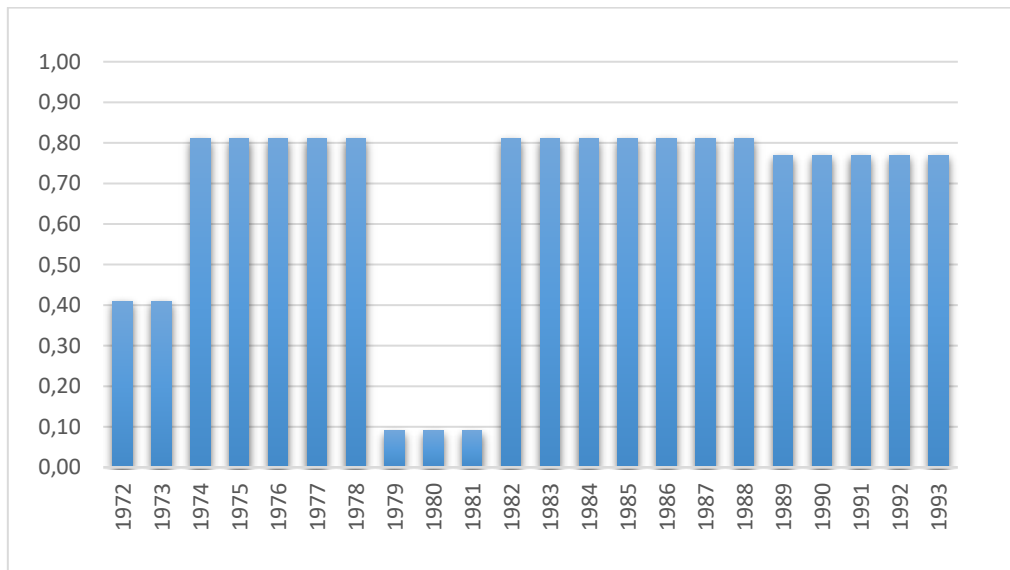


Figure 6 - Probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 et 1993), parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières de Martinique et de Guadeloupe (Source : SPF).

La probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 et 1993), parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières : a) des exploitations utilisant des insecticides (Figure 6, en bleu) et b) des exploitations utilisant des insecticides organochlorés (Figure 7, en orange).

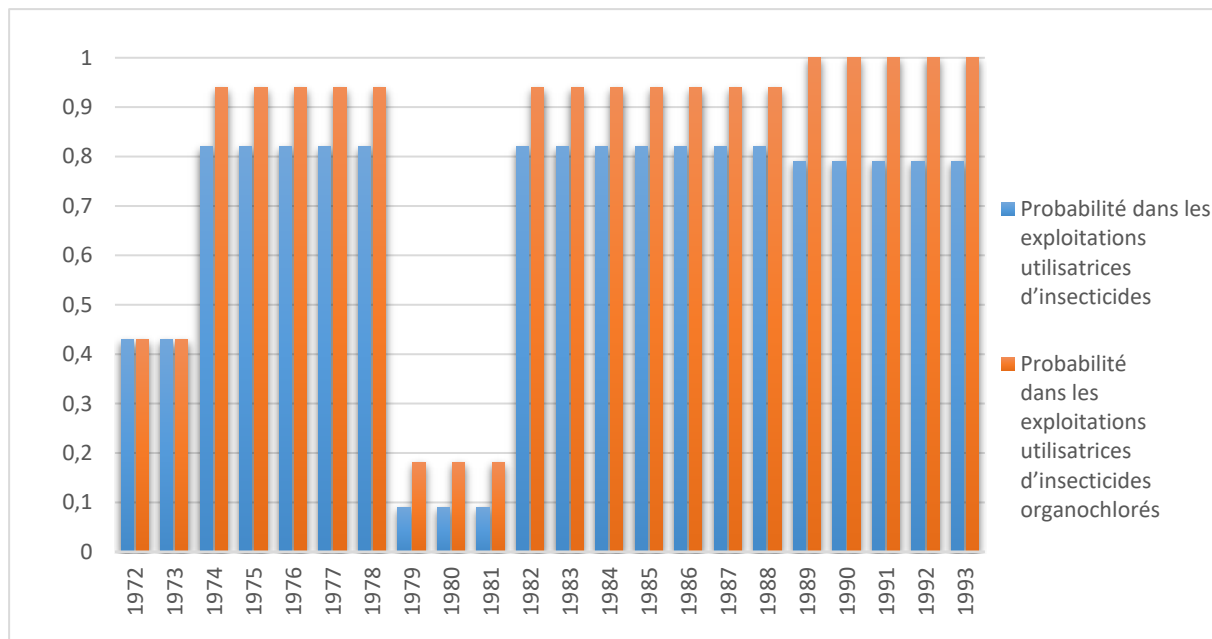


Figure 7 - Probabilité d'utilisation du chlordécone selon l'année (entre 1972 - 1993) parmi l'ensemble des travailleurs des cultures bananières de Martinique et de Guadeloupe exerçant dans : a) des exploitations utilisant des insecticides (en bleu) et b) des exploitations utilisant des insecticides organochlorés (en orange) (Source : SPF).

3.4.1.3.2.2 Données d'imprégnation de travailleurs

Les principales données de niveaux quantitatifs reflétant l'exposition professionnelle au chlordécone sont des concentrations de chlordécone dans le sang total d'ouvriers de 2 usines de synthèse de chlordécone aux États-Unis (Life Science Products Company (LSPC) et Allied Chemical Corporation (ACC)) ou d'employés travaillant aux alentours de ces usines. Ces concentrations sont indiquées dans le Tableau 20 (Cannon et al. 1978).

Tableau 20 - Gamme des concentrations de chlordécone dans le sang total et concentration moyenne mesurées pour différents groupes de sujets aux États-Unis (Cannon et al., 1978)

Sujets	Nombre	% d'échantillon > LD	Concentration de chlordécone dans le sang ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
			[minimum – maximum]	moyenne
Travailleurs de LSPC présentant des symptômes	57	100	0,009-11,8	2,53
Travailleurs de LSPC sans symptôme	49	99	0,03-4,1	0,60
Travailleurs de ACC	39	77	0,003-0,45	0,06
Travailleurs de quartier	32	72	0,003-0,031	0,011
Ouvrier d'usine de traitement des eaux usées	10	60	0,004-0,014	0,008
Chauffeurs de taxis	5	20	0,003	0,003
Chauffeurs de poids lourds	2	50	0,004	0,004

LSPC : Life Science Products Company ; ACC : Allied Chemical Corporation ; LD : Limite de détection (non renseignée).

Les niveaux de chlordécone dans le sang de 32 employés de l'usine LSPC y travaillant au moment de sa fermeture (exposition entre 3 et 16 mois) variaient entre 0,165 et 26,0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (le niveau sanguin moyen des travailleurs présentant des symptômes de nervosité et de tremblements étant de 8,48 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, contre un niveau moyen de 1,57 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ chez les travailleurs ne présentant pas de symptôme) (S.S. Epstein 1978). Deux mois après cessation de l'exposition, les niveaux sanguins de 23 travailleurs présentant des symptômes étaient > 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Taylor 1982).

Dans une autre étude portant également sur les employés de l'usine LSPC (114 travailleurs associés à la production et 19 autres employés), les niveaux sanguins de chlordécone des travailleurs ayant déclaré avoir des symptômes associés à une exposition au chlordécone (nervosité ou anxiété, douleur thoracique, perte de poids, trouble visuel, éruptions cutanées, etc.) étaient en moyenne de 2,53 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ versus 0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ en moyenne pour les travailleurs non affectés (Cannon et al. 1978).

Des demi-vies moyennes de 96 jours (Cohn et al. 1978) et de 165 jours (Adir, Caplan, and Thompson 1978) dans le sang ont été rapportées pour le chlordécone. La demi-vie d'élimination du chlordécone dans les tissus adipeux a été estimée à 125 jours pour des travailleurs de l'usine LSPC (Cohn et al. 1978).

En 1998, soit 5 ans après la cessation de l'utilisation de formulations contenant du chlordécone aux Antilles, a été mise en place en Guadeloupe une étude transversale qui s'est déroulée entre 1999 et 2001 et qui visait à étudier les conséquences sur la fertilité de l'exposition à des pesticides employés à cette période en culture bananière (essentiellement des pesticides organophosphorés). A cette fin, ont été prélevés chez 100 travailleurs de secteurs agricole et non agricole des échantillons de sang notamment, afin de déterminer leur imprégnation en chlordécone. Le chlordécone sérique a été détecté pour 88 % des prélèvements (LD ~ 1 ng.mL⁻¹) et quantifiée dans 78 % des prélèvements (LQ ~ 3 ng.mL⁻¹). Les concentrations sériques spécifiquement chez les travailleurs du secteur de la banane (moyenne géométrique : 10,7 ng.mL⁻¹; médiane : 6,3 ng.mL⁻¹; [$<$ LD - 104,5 ng.mL⁻¹]) étaient légèrement, mais significativement ($p < 0,05$), plus élevées que celles des hommes travaillant dans des secteurs non agricoles (moyenne géométrique : 8,4 ng.mL⁻¹ ; médiane : 5,5 ng.mL⁻¹; [$<$ LD - 46,6 ng.mL⁻¹]) (L Multigner et al. 2006; L. Multigner et al. 2016).

Aucune autre donnée quantitative caractérisant l'exposition professionnelle au chlordécone passée et/ou actuelle n'a pu être identifiée dans la littérature scientifique, notamment dans les secteurs non agricoles.

3.4.1.3.3 Déterminants majorants de l'exposition professionnelle

Plusieurs facteurs aggravants de l'exposition des travailleurs de la culture bananière peuvent être identifiés :

- les conditions climatiques, avec en particulier des températures proches ou supérieures à 30°C et une humidité relative importante, ce qui peut être considéré comme une situation de travail à la chaleur qui va nécessiter la mise en œuvre de la fonction physiologique de thermorégulation ;
- la topographie des plantations qui sont majoritairement en pente, ce qui va jouer sur le niveau d'intensité physique lié au déplacement à pied. Dans les cas de pentes marquées, cela peut jouer aussi sur la gestion de l'équilibre et la distance entre le corps, les voies respiratoires et le nuage de particules générées par l'épandage ;
- l'effort physique lié directement à l'activité car au-delà des conditions climatiques et du relief, les travailleurs doivent porter le contenant du produit sous forme de sacs de 25 kg dans la bananeraie. Puis les travailleurs vont vider le sac dans un seau qu'ils vont transporter de pied en pied de bananier pour répandre le chlordécone. La composante physique peut être aussi liée à d'autres activités que l'épandage ou le saupoudrage, comme la taille du bananier ou bien les travaux de labours manuels ou les travaux de coupe et de transport des régimes de bananes vers la station de lavage. Cette composante physique peut être considérée comme élevée voire très élevée selon les cas, ce qui se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque (Garrigou A. 2012), et une augmentation de la fréquence respiratoire, ce qui augmente le passage par voie cutanée. La sudation qui résulte du processus de thermorégulation va avoir tendance à faire coller les particules sur l'ensemble de la peau, ce qui va aggraver le passage par voie cutanée, ce d'autant qu'il y a une vasodilatation des vaisseaux sous cutanés et une augmentation du débit sanguin de ces mêmes vaisseaux. On peut aussi penser à une forte contamination du dos si les sacs étaient portés à dos d'hommes.

- une voie de pénétration digestive aggravée lorsque les travailleurs n'avaient pas d'autres choix que de boire l'eau des ruisseaux ou des rivières pendant leurs horaires de travail.
- le port très limité de vêtements de protection dans la majorité des exploitations du fait d'un manque d'information et de formation, du coût de ces équipements mais aussi et surtout du fait des contraintes qu'ils génèrent, compte tenu d'une part des conditions météorologiques mais aussi du niveau d'intensité physique requis par l'activité elle-même. Ces équipements semblaient être plutôt réservés à des exploitations modèles ou à des écoles d'agriculture.

En termes de poly-exposition, la culture bananière est une activité agricole connue pour son recours important à l'usage de pesticides antiparasitaires, le milieu tropical étant propice à une forte pression des ravageurs (insectes, moisissures) et à l'envahissement par les mauvaises herbes. Du fait des conditions climatiques, des méthodes de cultures et de la nécessité d'assurer la qualité et la commercialisation des fruits, les traitements fongicides et herbicides sont systématiques en culture de bananes exportés des Antilles depuis au moins 40 ans. Contrairement aux cultures agricoles en France métropolitaine, la culture de la banane n'est pas saisonnière. Elle exige donc des traitements phytosanitaires tout au long de l'année. Les traitements insecticides, quasi systématiques auparavant, sont d'un usage plus modéré aujourd'hui du fait de changements de pratiques agricoles (SPF 2018).

L'exposition aux pesticides des travailleurs de la culture de la banane a été documentée plus largement par un travail de SPF, *via* le croisement de données de la matrice cultures-expositions MatPhyto, d'une base de données toxicologiques développée dans le cadre du projet MatPhyto et des recensements agricoles spécifiques des Antilles de 1981, 1989, 2000 et 2010, réalisés par l'Agreste (ministère en charge de l'Agriculture) (SPF 2018). Une soixantaine de pesticides utilisés entre 1960 et 2015 ont été recensés (l'année 1989 étant marquée par l'usage du plus grand nombre de pesticides sur la banane aux Antilles, soit 31 substances), ceux-ci se répartissant en 3 grands groupes – fongicides, herbicides et insecticides – et 29 familles chimiques, avec :

- les 6 fongicides les plus utilisés (100 % d'utilisation au moins sur une période depuis les 40 dernières années) appartenant aux familles chimiques des triazoles (difénoconazole, fusilazole, propiconazole), benzimidazoles (bénomyl), imidazoles (imazalil) et morpholines (tridémorphe) ;
- les 5 herbicides les plus utilisés (entre 70 % et 90 % d'utilisation au moins sur une période depuis les 40 dernières années) appartenant aux familles des aminophosphinates (glufosinate d'ammonium), nophosphonates (glyphosate), ammoniums quaternaires (diquat, paraquat) et triazines (amétryne) ;
- les 8 insecticides les plus utilisés (entre 50 % et 90 % d'utilisation au moins sur une période depuis les 40 dernières années) étant des organophosphorés (éthoprophos, fosthiazate, isazophos, phénamiphos), des organochlorés (chlordécone, HCH, dibromochloro-propane) et des carbamates (oxamyl).

Il est certain que des co-expositions à diverses substances chimiques (pesticides ou non) ont eu lieu en cultures bananières lors de l'utilisation du chlordécone. De fait, deux aspects de la poly-exposition auraient pu être explorés, mais ne l'ont pas été faute de temps :

- parmi les substances co-exposantes, certaines sont susceptibles d'avoir des mécanismes d'action impliqués dans la survenue d'un cancer de la prostate similaires au chlordécone. Il est à noter que l'isomère β du HCH, le terbufos et le DDT sont trois pesticides également utilisés en cultures bananières et qui présentent tous trois un lien de présomption faible avec la survenue du cancer de la prostate selon l'Inserm (Quittelier 2009; Gentil C 2018; Inserm 2013, 2019). Une majoration des effets adverses sur la glande prostatique et notamment du cancer de la prostate est donc envisageable ;
- parmi les substances co-exposantes, certaines ont pu amplifier l'exposition au chlordécone de travailleurs de cultures bananières. A titre d'exemple, des substances irritantes constituant de produits pesticides ont, par exemple, pu générer une altération du film cutané des travailleurs (travaillant le plus fréquemment à mains nues selon les témoignages recueillis) et de fait engendrer une augmentation de l'absorption cutanée du chlordécone.

3.4.2 Autres substances suspectées d'être associées à la survenue d'un cancer de la prostate

Hormis le chlordécone, les onze autres substances actives de produits pesticides suivantes ont été identifiées comme ayant une présomption de lien avec la survenue du cancer de la prostate, selon l'expertise collective de l'Inserm 2013 actualisée en 2019 (voir chapitre 5.3.1) : **dieldrine**, **β -HCH** (β -hexachlorocyclohexane, l'un des isomères du HCH technique), **chlordane**, **DDT** (dichlorodiphényltrichloroéthane)/**DDE** (dichlorodiphényldichloroéthylène, métabolite persistant du DDT), **coumaphos**, **fonofos**, **malathion**, **terbufos**, **diazinon**, **butylate**, **carbofuran** et **perméthrine**.

Les usages agricoles et les périodes d'utilisation de ces substances en France métropolitaine sont renseignés ci-dessous, grâce aux informations figurant dans la matrice cultures-expositions PESTIMAT qui s'appuie sur différentes sources d'informations pour reconstruire l'historique de l'utilisation des pesticides en France métropolitaine depuis les années 1950 jusqu'à nos jours (Baldi et al. 2017)(voir synthèse dans le chapitre 3.1.2.1.1).

3.4.2.1 Substances de la famille des organochlorés

Le **DDT**, la **dieldrine**, le **chlordane** et l'**HCH** font partie des 13 insecticides organochlorés inclus dans PESTIMAT (aux côtés de 5 acaricides carbinols apparentés au DDT). Ces insecticides ont été utilisés sur cultures, en traitement du sol (chlordane et HCH notamment) et en traitement sur animaux d'élevage (DDT et HCH notamment). Les probabilités d'utilisation de ces substances, dont les derniers usages remontent à près de 50 ans, ne sont à ce jour pas consolidées. Pour autant, leur présence sur les exploitations au-delà de cette date est très probable, compte-tenu de leur persistance dans les environnements.

Le **DDT** a été utilisé sur un **large éventail de cultures** dès les années 1950 **pour lutter contre des insectes divers** mais n'a pas eu d'indication sur les cultures de blé ou tournesol. Sur les cultures de vignes, jusqu'à un agriculteur sur quatre l'utilisait pour lutter contre la tordeuse, en poudrage ou en pulvérisation, entre 1950 et 1970. Sur les cultures de maïs, il a été utilisé dans une moindre mesure, dans les régions où la pyrale était présente, quelques années encore après son interdiction sur les autres cultures en 1972 (alors uniquement sous forme de granulés). Il a été utilisé dans la lutte contre le doryphore de la pomme de terre jusqu'en 1971. En arboriculture, il permettait de détruire certains nuisibles tels que les carpocapses, les mouches des fruits, les anthonomes et la cécidomyie, et pouvait être formulé avec des huiles de pétroles. Le DDT a également été utilisé **comme antiparasitaire externe sur les animaux d'élevage**.

La **dieldrine** a été utilisée principalement sur les cultures de **pommes de terre** (entre 1954 et 1968, seule ou en association avec du parathion ou du manèbe selon la Compilation des Index Phytosanitaires Acta (CIPA))⁴⁶ et sur les cultures de **colza** (entre 1957 et 1972), pour détruire les insectes s'attaquant aux parties aériennes des cultures, en raison de sa persistance sur les végétaux et d'une toxicité plus importante que le DDT. Sur les cultures de pomme de terre, elle permettait de lutter contre le doryphore et sur les cultures de colza contre les altises, mélighètes et charançons. Elle a pu être utilisée aussi bien en poudrage qu'en pulvérisation, à des doses qui ont varié selon les périodes et selon les nuisibles. Les cultivateurs de **céréales** et de **maïs** ont également pu l'utiliser, mélangée à du son, pour en faire des appâts contre les courtilières et

⁴⁶ <http://matphyto.acta-informatique.fr/>, consulté le 4 janvier 2021.

vers gris. La CIPA mentionne également le traitement des cultures de betterave et de lin (dès 1945 jusqu'en 1972, seule ou en association avec du parathion) et le traitement des semences de carotte et d'oignon (entre 1965 et 1968, seule ou en association avec du manèbe).

Le **chlordan**e, principalement utilisé en **traitement du sol** pour lutter contre le ver blanc, les taupins, et les fourmis, est présent dès 1950 dans les **grandes cultures** telles que le blé, le maïs et la betterave. Il était *a priori* appliqué une fois par an sur les sols et a également été formulé en appâts. Il était également utilisé en poudrage sur les cultures de colza pour lutter contre les mélighètes et altises. Son usage s'est arrêté en 1960 sur les cultures de colza, 1968 sur les cultures de pommes de terre et 1972 sur les cultures de céréales et les cultures de maïs. Il a par ailleurs eu des usages secondaires sur les **arbres fruitiers** pour lutter contre les pucerons et les chenilles défoliatrices entre 1950 et 1972.

L'**HCH** existe sous la forme de plusieurs isomères. L'isomère γ a été préférentiellement isolé à compter de 1955 (car il disposait des meilleures propriétés insecticides) et constitue le **lindane**. L'**HCH** - sans distinction d'isomère - était, comme le chlordan, présent dès 1950 pour lutter contre les **nuisibles du sol** (vers blancs et taupins essentiellement) **sur les cultures de blé, maïs et betteraves fourragères**. Il était appliqué une fois par an et formulé en appâts. Il a été utilisé sur les cultures de **colza** pour lutter contre les mélighètes, les altises et les charançons, par pulvérisation ou poudrage. En **arboriculture**, il a été appliqué pour lutter contre divers nuisibles (pucerons, haplocampes, anthonomes, cécidomyies). Il n'était pas utilisé sur les cultures de pommes de terre, betteraves de consommation ou tout légume-racine car il leur donnait mauvais goût. Les usages ont cessé en 1961 sur les cultures de blé, 1969 sur les cultures de maïs, colza, arbres fruitiers et betteraves.

Ces usages et périodes d'utilisation sont synthétisés dans le Tableau 21.

Tableau 21 - Description des usages et périodes d'utilisation du DDT, de la dieldrine, du chlordan et de l'HCH (insecticides organochlorés)

Substance active	Cultures/Elevages	Années	Usage	Informations complémentaires
DDT	Vignes	<1950-1970	Sur culture	Dont poudrages
	Maïs	1956-1974	Sur culture	Granulés après 1972
	Arboriculture	<1950-1970	Sur culture	+/- huiles de pétrole
	Colza	<1950-1970	Sur culture	Dont poudrages
	Pomme de terre	<1950-1970	Sur culture	Dont poudrages
	Betteraves	<1950-1970	Sur culture	
	Maraîchage	<1950-1970	Sur culture	
	Elevage	?	Antiparasitaire externe	Pas de données issues de Pestimat à ce stade
Dieldrine	Grandes cultures	1954-1972	Appâts	
	Colza	1957-1972	Sur culture	
	Pomme de terre	1954-1968	Sur culture	
Chlordan	Blé	<1950-1972	Traitement du sol	
	Maïs	<1950-1972	Traitement du sol	
	Arboriculture	<1950-1972	Sur culture	
	Colza	<1950-1960	Sur culture	Dont poudrages
	Pomme de terre	<1950-1968	Traitement du sol	

Substance active	Cultures/Elevages	Années	Usage	Informations complémentaires
	Betteraves	<1950-1972	Traitement du sol	
	Maraîchage	<1950-1972	Traitement du sol	
HCH	Blé/orge	1950-1961	Traitement du sol	
	Maïs	1950-1969	Traitement du sol	
	Arboriculture	1950-1969	Sur culture	
	Colza	1950-1969	Sur culture	
	Betteraves	1950-1969	Traitement du sol	
	Elevage	?	Antiparasitaire externe	Pas de données issues de Pestimat à ce stade

3.4.2.2 Substances de la famille des organophosphorés

La famille des organophosphorés est celle qui compte le plus grand nombre de molécules commercialisées pour des usages pesticides (~80) à la fois sur les cultures et les élevages.

Le **fonofos**, apparu dans les années 70, était essentiellement destiné au **traitement du sol** en culture de **blé, maïs, tournesol, pomme de terre et maraîchage**. Il a aussi été utilisé en **traitement de semences** (blé notamment selon la CIPA, en association avec de l'oxyquinoléate de cuivre et de l'antraquinone). Ses derniers usages sur les cultures de maïs datent de 2006.

Le **terbufos** a été commercialisé au début des années 80 et jusqu'en 2003, pour des usages exclusivement en **traitement du sol**, sur les cultures de maïs, colza, tournesol, betteraves et maraîchage. A noter que d'après la CIPA, le terbufos a été autorisé entre 1995 et 2002 pour un usage nématicide des sols des cultures bananières aux Antilles.

Le **coumaphos** n'a pas été utilisé sur les cultures mais **uniquement comme antiparasitaire externe sur divers animaux d'élevage** (bovins, ovins, porcins, volailles, chevaux, lapins) et pour la désinsectisation des **bâtiments d'élevage**. Le début de son utilisation est antérieur à 1979 et les usages ont cessé en 1997. L'application pouvait être réalisée par des bains, douches, lavages, pour débarrasser les animaux des puces, poux, acariens, tiques.

Le **malathion** est l'un des plus anciens organophosphorés avec le parathion, présent dès les années 1950 et utilisé sur un **large éventail de cultures**. Sur les cultures pérennes comme la vigne et l'arboriculture, il était notamment utilisé en traitement d'hiver dans des préparations où il était associé à des huiles (oléomalathion). Sur les autres cultures, il permettait de lutter contre un grand nombre d'insectes, y compris sous serres où il pouvait donner lieu à des fumigations. Il a également été utilisé pour la protection des céréales et grains entreposés, en traitement sur les grains, mais aussi en traitement des locaux et contenants. Il avait également des usages sur **les animaux d'élevage** (bovins, ovins, porcins, chevaux, lapins) et les **bâtiments d'élevage** en tant qu'antiparasitaire. Les derniers usages agricoles se sont arrêtés en 2008.

Ces usages et périodes d'utilisation sont synthétisés dans le Tableau 22.

Tableau 22 - Description des usages et périodes d'utilisation du coumaphos, fonofos, terbufos et malathion (insecticides organophosphorés)

Substance active	Cultures/Elevages	Années	Usages	Informations complémentaires
Coumaphos	Bovins, ovins, porcins, volailles, chevaux, lapins	<1979-1997	Antiparasitaire externe	Bains, douches, lavages contre les puces, poux, acariens, tiques. Traitement des locaux.
Fonofos	Blé/orge	1970-2000	Traitement du sol et des semences	
	Maïs	1970-2006	Traitement du sol et des semences	
	Tournesol	1984-1988	Traitement du sol et des semences	
	Pomme de terre	1974-1980	Traitement du sol	
	Maraîchage	1970-2000	Traitement du sol et des semences	
Terbufos	Maïs	1980-2002	Traitement du sol	
	Colza	1981-2003	Traitement du sol	
	Tournesol	1984-2003	Traitement du sol	
	Betteraves	1989-2003	Traitement du sol	
	Maraîchage	1989-2003	Traitement du sol	
Malathion	Vignes	1956-2008	Sur culture	+/- associé à des huiles
	Blé	1956-2008	Céréales entreposées	Locaux, sacs,...
	Maïs	1956-1983	Céréales entreposées	Locaux, sacs,...
	Arboriculture	1956-2008	Sur culture	+/- associé à des huiles
	Colza	1958-2008	Sur culture	
	Tournesol	1957-1973	Sur culture	
	Pomme de terre	1955-1978	Sur culture	
	Betteraves	1958-1963	Sur culture	
	Pois	1965-2005	Sur culture	
	Maraîchage	1965-2005	Sur cultures	Y compris sous serres
	Bovins, ovins, porcins, volailles, chevaux, lapins	<1979-1995	Antiparasitaire externe	Fumigation
	Bâtiments d'élevage	1984-2005	Antiparasitaire	

3.4.2.3 Substances de la famille des carbamates

Les carbamates comprennent un vaste ensemble de molécules comptant à la fois des **insecticides** (dont le carbofuran), des **herbicides** (notamment des thiocarbamates tels que le butylate) et des **fongicides** (dont les dithiocarbamates) dont les premières molécules sont apparues à la fin des années 1950 ou au début des années 1960.

Le **butylate** est un herbicide thiocarbamate dont le **seul usage** a été sur le **maïs**, entre les années 1973 et 1989. Après application, il était conseillé de l'incorporer à 10-12 cm de profondeur et les sols trop riches limitaient son efficacité. D'après les données recueillies auprès des agriculteurs, il n'aurait été que très peu utilisé en France, plus marginalement que le diallate et le triallate qui appartiennent à la même famille d'herbicides.

Le **carbofuran** a été principalement utilisé à partir des années 70 comme traitement contre les **vers du sol** sur les cultures de **maïs, colza, tournesol, betteraves** et en **maraîchage** (seul ou en association avec de l'isophenphos, du lindane, du flutriafol selon la CIPA). Sur les cultures de **colza**, il a pu être appliqué pour lutter contre altises et charançons. Il a également été utilisé pour **l'enrobage des semences de betteraves**. Tous ces usages ont cessé en 2008-2009.

Ces usages et périodes d'utilisation sont synthétisés dans le Tableau 23.

Tableau 23 - Description des usages et périodes d'utilisation du butylate et du carbofuran (carbamates)

Substance active	Cultures	Années	Usages
Butylate	Maïs	1971-1992	Herbicide
Carbofuran	Maïs	1972-2008	Traitement du sol
	Colza	1975-2008	Sur culture + traitement du sol
	Tournesol	1975-2009	Traitement du sol
	Betterave	1975-2008	Traitement du sol + des semences
	Maraîchage	1975-2008	Traitement du sol

3.4.2.4 Perméthrine

La perméthrine fait partie de la famille des pyréthrinoïdes, des **insecticides** apparus sur le marché après les organochlorés et les organophosphorés et qui ont été/sont actuellement utilisés sur un **très grand nombre de cultures** (ainsi qu'en usages domestiques pour certains). Les premiers insecticides de cette famille étaient des pyréthrines naturelles dérivant de plantes africaines. De manière à renforcer leur action (stabilité et puissance) et étendre leurs indications, ils ont été ensuite synthétisés sous forme de divers isomères, combinés à des synergistes (tel que le butoxyde de pipéronyle). Ils disposent d'un large spectre sur un grand nombre d'insectes.

La **perméthrine** fait partie des premiers pyréthrinoïdes mis sur le marché, dès 1978 et a été utilisée jusqu'en 2000 sur les **cultures**, et plus tardivement dans les **élevages** (Tableau 24). Elle a été utilisée en **viticulture** et en **arboriculture**, sur **blé/orge** et **maïs** et en traitement du sol en **maraîchage**. Elle a également été utilisée sur les **animaux d'élevage** et pour la **désinsectisation des bâtiments d'élevage**. Ses modes d'application sur animaux étaient divers : bains, aspersion, pulvérisation, application à l'éponge, etc.

Tableau 24 - Description des usages et périodes d'utilisation de la perméthrine (insecticide pyréthrinoïde)

Substances actives	Cultures/Elevages	Années	Usages
Perméthrine	Vignes	1978-1988	Sur culture
	Blé	1978-1988	Sur culture
	Maïs	1979-2000	Sur culture
	Arboriculture	1979-1999	Sur culture

Substances actives	Cultures/Elevages	Années	Usages
	Maraîchage	1978-1982	Traitement du sol
	Bovins, ovins, porcins, chevaux, lapins	1980-1999	Antiparasitaire externe
	Bâtiments d'élevage	1980-2015 ?	Antiparasitaire

3.5 Conclusions

Un état des lieux des expositions professionnelles aux pesticides incluant de façon indifférenciée les PPP, les biocides et les antiparasitaires externes à usages vétérinaire et humain qu'ils soient autorisés ou non a été réalisé. Les listes de secteurs d'activité et de travaux associés répertoriés ci-dessous sont susceptibles d'exposer à une ou plusieurs de ces sous-catégories de pesticides.

Bien que quelques secteurs d'activité et/ou travaux exposant aux pesticides aient pu faire l'objet d'une caractérisation qualitative des expositions professionnelles, il ressort globalement de cet état des lieux un manque d'informations et une hétérogénéité des données disponibles, ne permettant de mener ni une évaluation précise du nombre de salariés exposés, ni une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides. En conséquence, cet état des lieux se limite essentiellement à l'identification de secteurs d'activité et/ou travaux exposant aux pesticides.

3.5.1 Conclusion sur les expositions professionnelles aux pesticides dans le secteur agricole

Les données relatives à l'exposition aux pesticides des travailleurs agricoles, nouvellement identifiées depuis le rapport d'expertise de l'Anses (Anses 2016b) portant sur les expositions professionnelles aux pesticides en agriculture, permettent de formuler les constats suivants :

- le nombre de substances pesticides a diminué depuis les années 2000 (Baldi, 2017) ; en revanche, l'usage des pesticides en France en agriculture semble avoir augmenté lors de la dernière décennie (augmentation significative du NODU tel que renseigné par Hossart (Hossard L 2017) ;
- des expositions professionnelles à des substances interdites peuvent être encore possibles après les dates de retrait d'homologation et/ou d'interdictions d'usage, par écoulement des stocks existants ou importation en provenance d'autres pays (Boucaud-Maitre et al. 2019) ;
- l'importance de la poly-exposition est confirmée par plusieurs études (Achard P 2020; Paumier A. 2020; Piel et al. 2019; Pouchieu et al. 2018). Ainsi, les travailleurs agricoles sont exposés à de nombreuses substances pesticides de façon concomitante mais également tout au long de leur vie professionnelle. Par ailleurs, l'impact résultant de cette poly-exposition tant sur le plan de la majoration de l'exposition (par exemple, effet potentialisateur possible sur le taux de pénétration cutanée d'une exposition à un mélange de substances par comparaison à celui résultant d'une exposition à une seule substance) que sur le plan de la survenue d'effets sanitaires (possibilité d'action de plusieurs substances sur un même organe cible et/ou type d'interaction (synergique ou antagoniste)) reste largement méconnu ;

- l'importance de la prise en compte des conditions d'exposition indirecte aux pesticides est soulignée par l'étude de Paumier (Paumier A. 2020) qui indique que des travailleurs ne manipulant pas des pesticides sont vraisemblablement autant, voire davantage exposés que les travailleurs manipulant ces produits ainsi que par les estimations de la cohorte d'Agrican qui indiquent que, pour certaines cultures investiguées, environ 20 % des travailleurs exposés aux pesticides ne le sont que par des travaux ou des modalités de travail générant une exposition indirecte.

Cet état des lieux permet ainsi d'identifier, de façon non exhaustive, les activités agricoles exposant aux pesticides suivantes :

- les grandes cultures (céréales, oléagineux, protéagineux) ;
- la viticulture ;
- l'arboriculture (y compris culture de la banane) ;
- l'horticulture ;
- le maraîchage ;
- la prairie ;
- l'élevage (bovin, ovin, caprin, porc, équin, avicole, lapins...).

De même, la liste suivante de travaux exposant aux pesticides, non exhaustive, peut être dressée :

- manipulation et l'emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles ayant été en contact avec des pesticides ;
- travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

3.5.2 Conclusion sur les expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs d'activités non agricoles

Tout comme pour le secteur agricole, l'état des lieux réalisé permet de formuler le constat que des expositions professionnelles à des substances interdites peuvent encore être possibles après les dates de retrait d'homologation et/ou d'interdictions d'usage, que les professionnels sont exposés à de nombreuses substances pesticides de façon concomitante mais également tout au long de leur vie professionnelle et qu'il est important de prendre en compte les conditions d'exposition indirecte aux pesticides.

Le croisement de différentes sources d'informations – littérature, auditions, extraction de données de la base COLCHIC de l'INRS, MEE Matgéné-Pesticides et enquête SUMER – fait en particulier émerger, de façon non exhaustive, les secteurs d'activité et/ou professions non agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la lutte antiparasitaire que ce soit dans des locaux, dans le transport maritime de marchandises (dockers, techniciens, agents des douanes ou des autorités portuaires, travailleurs des plateformes logistiques et des entrepôts, conducteurs de camions...) ou le transport aérien (personnel navigant) ;
- la préservation du bois (secteurs du traitement du bois, de la construction (plâtrier, manutentionnaire, maçon, charpentier, menuisier, ébéniste), du bâtiment, de la fabrication de meubles, agents des

réseaux ferroviaires et téléphoniques (travaux sur bois traités des traverses de chemin de fer et poteaux téléphoniques et électriques) ;

- le secteur du jardinage et du paysagisme (jardiniers, horticulteurs, fleuristes, ouvriers des espaces verts, agents d'entretien des stades, terrains de golf et hippodromes, agents d'entretien de la voirie et des routes...) ;
- les professions liées aux soins des animaux (vétérinaires et professions associées, personnel de parc zoologique, de refuges...) ;
- le stockage, le conditionnement, la distribution et le négoce de produits agricoles traités ;
- les professions liées à l'entretien (entretien de matériels, nettoyage, entretien des circuits de refroidissement...) ;
- la fabrication de produits agrochimiques (pesticides, biocides...), détergents, pharmaceutiques, alimentaires, d'huiles essentielles... ;
- le secteur du textile (fabrication à partir de textiles traités) ;
- la fabrication de papier imprégné pour la préservation d'agrumes ;
- la filière des déchets (collecte, transport, stockage et gestion) ;
- le secteur de la santé humaine (activités hospitalières de désinfection/stérilisation...) ;
- le traitement des eaux (production, distribution et assainissement) ;
- l'administration publique et les services administratifs et de soutien (nettoyage, désinfection...) ;
- la recherche (synthèse chimique et analyses en laboratoire, études de toxicité, stérilisation de matériel...).

De même, la liste non exhaustive suivante des travaux non agricoles exposant aux pesticides peut être dressée :

- la fabrication, formulation, manipulation ou de l'emploi de ces produits (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretiens des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...) ;
- l'exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papier d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

4 Désignation de la maladie

4.1 Anatomie de la prostate

La prostate est une glande de l'appareil uro-génital masculin. Sa fonction principale est la production du liquide prostatique qui vient se mélanger avec les spermatozoïdes en provenance des testicules au moment de l'éjaculation. Elle est située sous la vessie, entre le pubis en avant et le rectum en arrière, et entoure une partie de l'urètre et les canaux éjaculateurs (Figure 8).

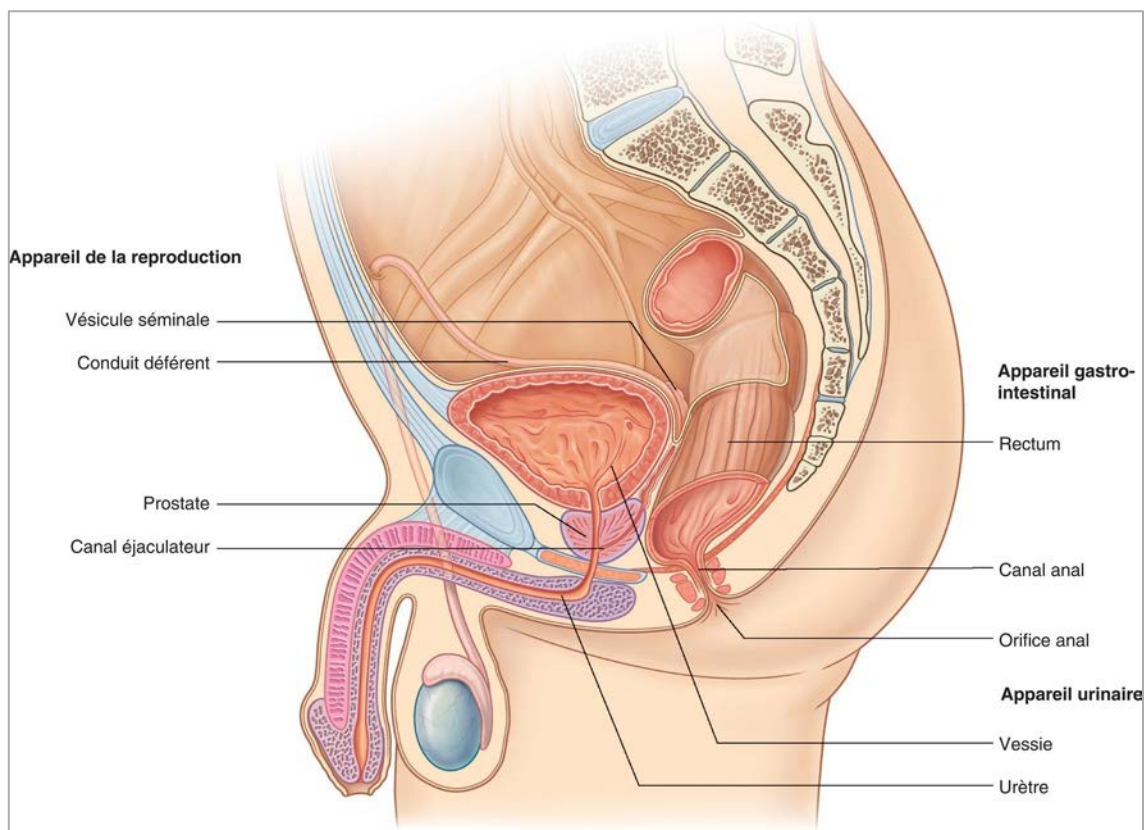


Figure 8 - Anatomie de l'appareil urogénital masculin et localisation de la prostate (source : <https://www.uofrance.org>)

La prostate est enveloppée d'une mince couche de tissu fibreux appelée capsule (Lehaire 2016; Inserm 2019) et est constituée de 3 zones principales (Figure 9) :

- La zone périphérique : la plus proche du rectum, elle est accessible par palpation lors d'un toucher rectal (TR) ;
- la zone transitionnelle : située au milieu de la prostate, entourant l'urètre, sa taille représente environ 5 % de la prostate jusqu'à 40 ans puis devient la zone la plus volumineuse ensuite (hypertrophie bénigne de la prostate)
- la zone centrale : partie entourant les canaux éjaculateurs, elle représente environ 20 % du volume de la prostate. On y trouve les vésicules séminales, deux glandes débouchant dans la prostate pour se relier aux canaux déférents et devenir le canal éjaculateur.

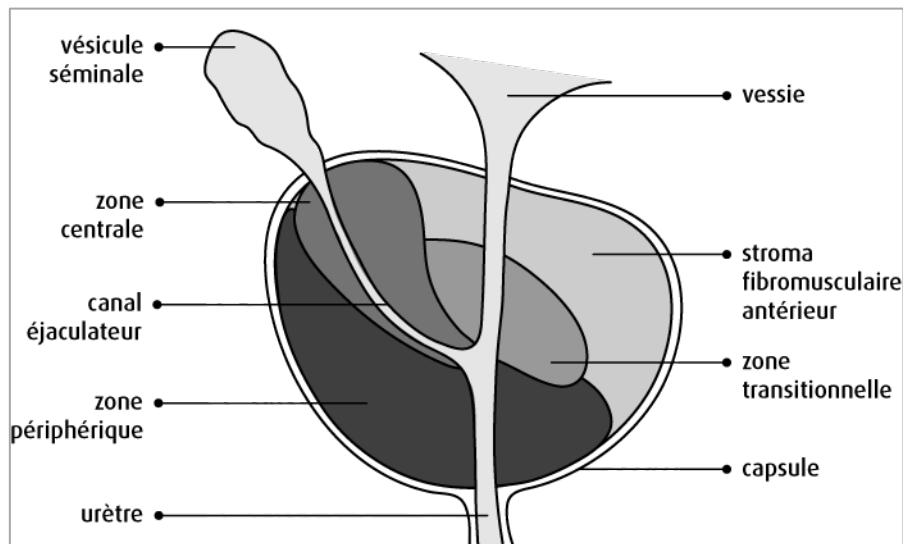


Figure 9 - Zones de la prostate (source : <https://www.cancer.ca>)

4.2 Cancer de la prostate

4.2.1 Physiopathologie

Le cancer de la prostate (CaP) est une transformation maligne de cellules prostatiques qui acquièrent progressivement la capacité de se multiplier. Le développement du CaP est favorisé par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques (p.ex. mutations, délétions, méthylations de l'ADN) venant perturber les voies moléculaires et les circuits cellulaires qui contrôlent la croissance des cellules ainsi que leur potentiel de réplication, de progression et de survie. Les cellules glandulaires cancéreuses peuvent former un ou plusieurs foyers microscopiques situés dans n'importe quelle zone de la prostate, la présence de ces foyers tumoraux microscopiques au sein de la prostate adulte étant extrêmement fréquente, particulièrement à un âge avancé. Cependant, la progression intra- ou extra-capsulaire de ces lésions ne se produit que chez un nombre plus limité d'individus (Inserm 2019).

La plupart des CaP (environ 75 %) se développent dans la zone périphérique de la prostate, 15 % à 20 % se développent dans la zone transitionnelle et environ 5 % dans la zone centrale (Inserm 2019; Lehaire 2016).

L'adénocarcinome de la prostate est le type histologique majoritaire, représentant environ 95 % des tumeurs malignes. L'adénocarcinome de la prostate correspond à la transformation maligne progressive des cellules acineuses⁴⁷ de la prostate (Inserm 2019).

⁴⁷ Acinus : cavité épithéliale glandulaire de forme arrondie bordée par des cellules sécrétrices qui débouche dans le canal excréteur d'une glande.

D'autres formes de tumeurs malignes de la prostate existent, tels que par exemple, les carcinomes neuroendocrines, les carcinomes épidermoïdes ou les sarcomes, mais ces formes sont rares (environ 5 % des CaP) (HAS 2013; Cucherousset 2015; HAS 2012).

4.2.2 Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer de la prostate

Les mécanismes déclenchant la prolifération cellulaire prostatique sont méconnus (Lehaire 2016; HAS 2013). L'expertise collective de l'Inserm mentionne que certaines lésions avec conservation de l'intégrité de la membrane basale (p.ex. atrophie inflammatoire proliférative, petite prolifération acinaire atypique et néoplasie prostatique intraépithéliale) pourraient être des lésions initiales ou précurseurs, mais que ce phénomène est toutefois encore très débattu (Inserm 2019).

Les éléments déclenchant les mécanismes biologiques et génétiques à l'origine d'un CaP ne sont pas précisément connus. Toutefois, la survenue d'un CaP semble être associée aux altérations des mécanismes moléculaires et cellulaires qui gouvernent physiologiquement le développement de la glande, celle-ci étant sous contrôle essentiellement des androgènes et de leurs récepteurs. Ce rôle important des androgènes dans la croissance, le développement, la différenciation et le fonctionnement de la prostate est médié notamment par le maintien d'un taux constant de testostérone libre circulante. L'activation du récepteur aux androgènes, exprimé dans presque tous les cancers primaires de la prostate, serait impliquée dans la survenue et à la progression du CaP. Certaines formes de CaP, dites hormono-sensibles répondent favorablement aux traitements hormonaux (anti-androgénique notamment), à l'inverse des formes dites hormono-résistantes qui y répondent défavorablement (Inserm 2019).

Les cellules prostatiques transformées prolifèrent en envahissant les structures adjacentes (invasion du stroma avec disparition des cellules basales des acini, et/ou des filets nerveux au voisinage des acini) et peuvent générer des métastases après migration en dehors de la prostate et transport *via* la circulation lymphatique ou veineuse (Inserm 2019; Lainé 2015). L'extension extra-capsulaire de la tumeur se fait localement à la vessie, aux vésicules séminales ou plus rarement au rectum. L'extension métastatique se fait habituellement à l'os et au poumon.

4.2.3 Agressivité et hétérogénéité du cancer de la prostate

Le CaP est un cancer qui a deux modes d'évolution : il peut se développer de façon silencieuse et lente sur plusieurs années (cancer dit de forme indolente, forme la plus fréquente n'entraînant pas ou peu de signes cliniques ou de symptômes (Damber and Aus 2008)), mais il peut aussi progresser et métastaser rapidement (cancer dit de forme agressive) (HAS 2010, 2012). Les facteurs jouant un rôle dans le caractère latent (forme indolente) ou actif (forme évolutive ou agressive) sont méconnus (Lehaire 2016; HAS 2013). L'Inserm spécifie d'ailleurs que : « *l'un des enjeux majeurs est de mieux comprendre les raisons de survenue des formes agressives et en particulier d'identifier si elles sont associées à des facteurs de risque génétiques ou environnementaux (...)* » (Inserm 2019).

Le degré d'agressivité du CaP est évalué au travers du score de Gleason. La détermination de ce score est faite à partir de l'analyse des biopsies de tissus prostatiques. La glande prostatique pouvant contenir plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciations potentiellement différent, le score de Gleason est obtenu en additionnant les grades histologiques (échelle de 1 à 5) attribués aux deux types de cellules cancéreuses les plus représentées dans la pièce biopsique. Le grade 1 correspond aux cellules cancéreuses relativement bien différenciées (apparence et disposition quasiment identiques aux

cellules normales), tandis que le grade 5 correspond aux cellules d'apparences irrégulières et anormales. Ce score rend ainsi compte de l'hétérogénéité du CaP et constitue un facteur pronostique.

Ce système de score a été redéfini lors des conférences de consensus de la société internationale des pathologies urologiques (International Society of Urological Pathology - ISUP) de 2005, puis de 2014. Les grades pronostiques selon la classification ISUP de 2014 sont résumés dans le Tableau 25 (Mottet et al. 2020; J.I. Epstein et al. 2016).

Tableau 25 - Grades histopronostiques de la classification ISUP actualisée en 2014

Grade ISUP	Score de Gleason*	Type de CaP
1	< 6	Bien différencié et de bon pronostic
2	7 (3 majoritaire + 4)	Moyennement différencié peu agressif
3	7 (4 majoritaire + 3)	Moyennement différencié plus agressif
4	8 (4 + 4 ou 3 + 5 ou 5 + 3)	Peu différencié
5	9 ou 10	Pronostic sévère

*Score obtenu par addition des grades histologiques de deux populations tumorales les plus fréquentes dans le tissu biopsié.

On distingue **4 stades différents de CaP selon la classification internationale TNM** (cette classification prend en compte la taille de la tumeur [T], la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions [N], la présence ou non de métastases [M]) (pour plus de détails, voir l'annexe p.253) :

- Stade 1 : CaP localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique ;
- Stade 2 : CaP localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance ;
- Stade 3 : CaP avec atteinte ganglionnaire pelvienne ;
- Stade 4 : CaP métastatique, avec une (ou plusieurs) métastase(s) à distance.

Concernant les CaP localisés, la **classification d'Amico** permet de les classer en 3 sous-catégories en fonction de leur agressivité potentielle (et donc du risque d'évolution) au moment du diagnostic (risque faible, risque intermédiaire et risque élevé). Celle-ci prend en compte le stade de la classification TNM, le score de Gleason, ainsi que la valeur du dosage sérique des taux d'antigène spécifique de la prostate⁴⁸ (PSA pour *prostate specific antigen*).

La progression tumorale semble liée au stade et au grade anatomopathologique. En effet, les tumeurs peu différenciées histologiquement progressent au stade métastatique plus fréquemment et plus rapidement que les tumeurs bien différenciées (HAS 2013). Ainsi, le délai moyen entre le diagnostic et l'apparition de métastases varie de 5 ans pour les scores de Gleason de 8 à 10, à plus de 15 ans pour les scores de Gleason de 2 à 4. Le décès survient en moyenne 2 à 3 ans après l'apparition des métastases.

Une étude décrivant les caractéristiques cliniques de 2181 cas de CaP déclarés en 2001 dans 11 départements de France métropolitaine indique que 27,4 % des patients avaient une forme de CaP localisée

⁴⁸ Plus le stade du CaP est élevé, plus le taux de PSA augmente rapidement.

de stade T1 (tumeur ni palpable ni visible en imagerie) et 59,2 % au stade T2 (tumeur limitée à la prostate - apex et capsule compris). Seuls 5,4 % des patients avaient des taux de PSA inférieurs à ng.mL^{-1} . Les tumeurs avec un score de Gleason ≤ 6 étaient les plus fréquentes (50,6 %), 32,6 % ayant un score égal à 7 et 16,8 % ayant un score compris entre 8 et 10 (Jegu et al. 2009).

Le CaP dit cliniquement significatif est défini par un risque d'évolutivité en cancer agressif, et qui de ce fait mérite un traitement curatif. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la définition clinique, biologique et anatomopathologique du CaP dit cliniquement significatif. La revue de la Cochrane ainsi que l'association Européenne d'Urologie (AEU) ont établi leur définition principale de CaP cliniquement significatif sur la base d'un grade ISUP ≥ 2 ou d'un score de Gleason ≥ 7 (3+4).

Il est à noter qu'un diagnostic de CaP est retenu quel que soit son grade ISUP ou son score de Gleason, donc quel que soit le niveau d'agressivité du cancer.

4.2.4 Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate

4.2.4.1 Incidence et mortalité

Le CaP est le plus fréquent des cancers en France, avec 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers diagnostiqués tous sexes confondus et 28 % des cas chez l'homme.

En 2015, les nouveaux cas de CaP ayant été diagnostiqués en France seraient au nombre de 50 430 (pour 8 512 décès) (Tableau 26), selon une estimation par modélisation de données d'incidence observées (nouveaux cas) jusqu'en 2015 par les registres de cancers du réseau Francim, qui couvrent environ 20 % de la population (Defossez G. 2019).

Tableau 26 - Indicateurs d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en 2015 en France métropolitaine et intervalle de confiance à 95 % (taux pour 100 000 personnes-années, source : Defossez et al., 2019)

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux Standardisé Monde	Nombre de cas
Incidence	161,6 [155,4 ; 168,0]	119,9 [115,3 ; 124,6]	81,5 [78,3 ; 84,7]	50 430 [48 506 ; 52 434]
Mortalité	27,3 [26,9 ; 27,6]	15,8 [15,6 ; 16,0]	8,9 [8,8 ; 9,0]	8 512 [8 411 ; 8 616]

La courbe transversale du taux d'incidence spécifique selon l'âge en France en 2015 montre que ce cancer est extrêmement rare chez les moins de 50 ans (Figure 10). L'incidence augmente ensuite rapidement pour atteindre un maximum (plus de 800 pour 100 000) pour les hommes entre 70 et 74 ans et décroître au-delà de cette classe d'âge. La courbe présentant la mortalité par âge se distingue de celle de l'incidence. On observe très peu de décès par CaP chez les hommes de moins de 60 ans mais ensuite le taux de mortalité croît rapidement pour dépasser 800 pour 100 000 après 90 ans.

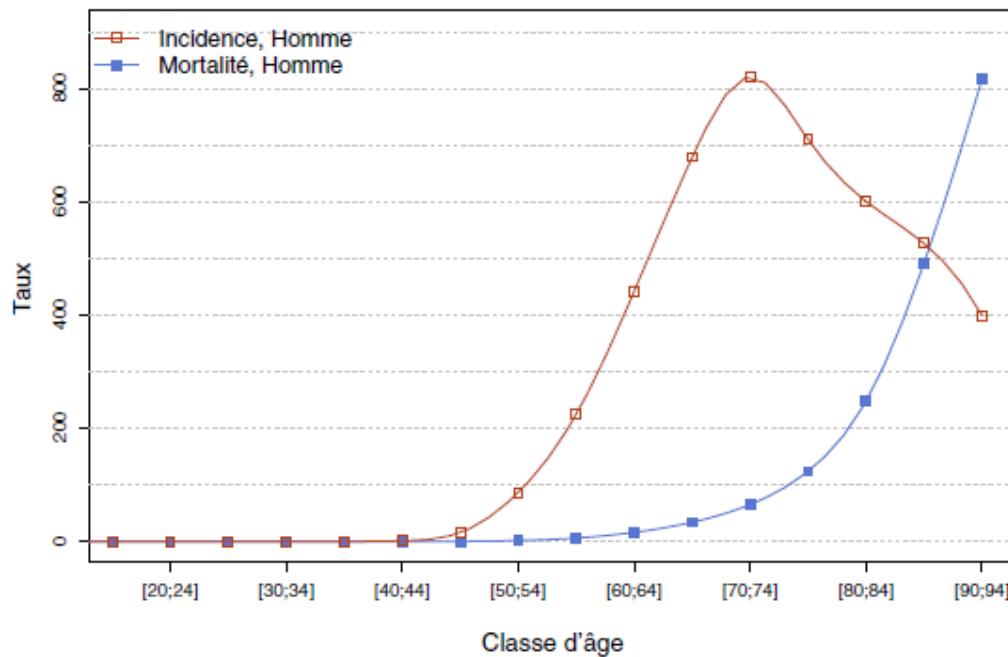


Figure 10 - Taux d'incidence et de mortalité (pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate selon la classe d'âge en France métropolitaine en 2015 (courbe transversale de l'âge) (Defossez et al., 2019)

Le détail des taux d'incidence et de mortalité du CaP (pour 100 000 personnes-années) ainsi que le nombre de cas et de décès par CaP en France en 2015 sont indiqués par classe d'âge dans le Tableau 27 (Defossez G. 2019).

Tableau 27 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate (pour 100 000 personnes-années) et nombre de cas et de décès par cancer de la prostate par classe d'âge en France métropolitaine, en 2015.

Age (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
Taux d'incidence et de mortalité									
Inc.	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	1,8	16,1	86,7
Mort.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,5	2,1
Nombre de cas et de décès									
Inc.	0	0	0	1	1	6	38	346	1 843
Mort.	0	0	0	0	0	1	3	11	44
Age (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70 ;74]	[75 ;79]	[80 ;84]	[85 ;89]	[90 ;94]	[95 ;+]
Taux d'incidence et de mortalité									
Inc.	224,7	442,4	679,8	822,0	710,8	601,2	527,3	399,6	280,4
Mort.	6,5	16,5	34,5	65,5	124,5	248,2	492,5	817,6	1 076,0
Nombre de cas et de décès									
Inc.	4 483	8 399	12 083	9 231	6 676	4 384	2 213	652	74
Mort.	130	313	610	736	1 169	1 810	2 067	1 334	284

L'incidence du CaP a augmenté en France métropolitaine jusqu'en 2005. Le taux d'incidence (taux standardisé monde) est passé de 47,2 pour 100 000 en 1990, à 81,8 en 2000, puis 130,7 en 2005 (Defossez G. 2019). Cette augmentation de l'incidence est la conséquence de l'effet combiné du vieillissement de la population et des changements de pratiques diagnostiques avec la généralisation du dosage biologique du PSA comme test de dépistage (HAS 2012). De fait, l'interprétation de l'incidence doit tenir compte non seulement des facteurs de risque mais aussi des pratiques de dépistage. Une baisse très nette de l'incidence a été observée après 2005, baisse qui semble s'atténuer depuis 2012 (Figure 11). Quant à la mortalité par CaP, celle-ci a diminué nettement depuis 1990 passant de 18,1 pour 100 000 au début des années 1990 à 8,9 en 2015. Cette baisse semble même s'accroître puisque qu'elle était en moyenne de -2,8 % par an sur l'ensemble de la période 1990-2015 et qu'elle est de -3,7 % par an sur la période la plus récente 2010-2015 (Defossez G. 2019).

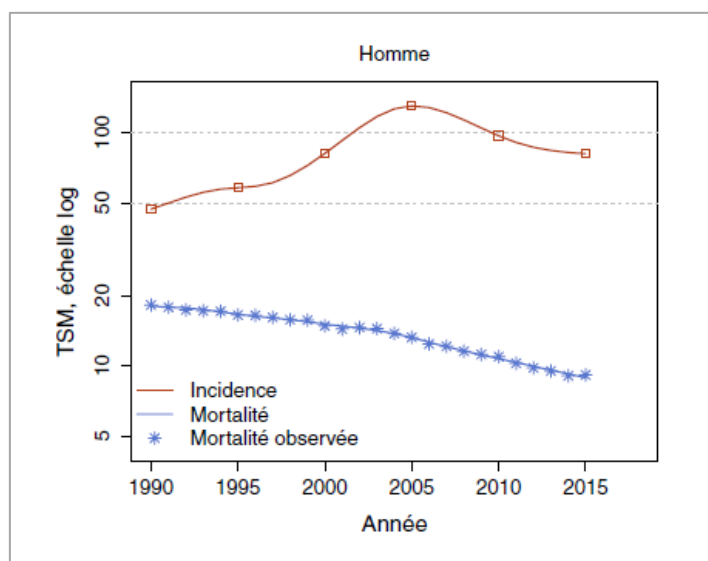


Figure 11 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine selon l'année (taux standardisés monde (TSM) - Échelle logarithmique)

Les évolutions d'incidence varient sensiblement en fonction de l'âge (Tableau 28). Les augmentations d'incidence les plus fortes ont été observées chez les hommes de moins de 70 ans et c'est aussi chez eux que la baisse est la plus récente. La baisse de la mortalité s'observe quant à elle dans toutes les tranches d'âge. Elle paraît légèrement plus importante chez les plus âgés (Defossez G. 2019).

Tableau 28 - Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France métropolitaine selon l'année et par âge.

	Age (années)	1990	2015	VAM* (%)
Incidence	45	1,7	5,2	4,6 [3,3 ; 5,9]
	50	8,9	47,5	6,9 [6,1 ; 7,8]
	60	114,4	347,8	4,5 [4,2 ; 4,9]
	70	458,6	805,6	2,3 [2,1 ; 2,5]
	80	850,9	611,6	-1,3 [-1,6 ; -1,1]
Mortalité	45	0,5	0,3	-2,8 [-3,7 ; -1,9]

	50	2,1	1,2	-2,4 [-2,9 ; -1,8]
	60	22,6	11,4	-2,7 [-2,9 ; -2,5]
	70	122,9	51,0	-3,5 [-3,6 ; -3,3]
	80	451,5	185,0	-3,5 [-3,6 ; -3,4]

*VAM : variation annuelle moyenne.

Des données d'incidence du CaP pour 13 régions de France métropolitaine et 3 DROM sont également renseignées par les registres du réseau Francim via l'Institut national du cancer⁴⁹(INCa) pour la période 2007-2016 (Figure 12). Les taux d'incidence standardisés sont plus élevés en Guadeloupe et en Martinique, comme indiqué dans cette figure.

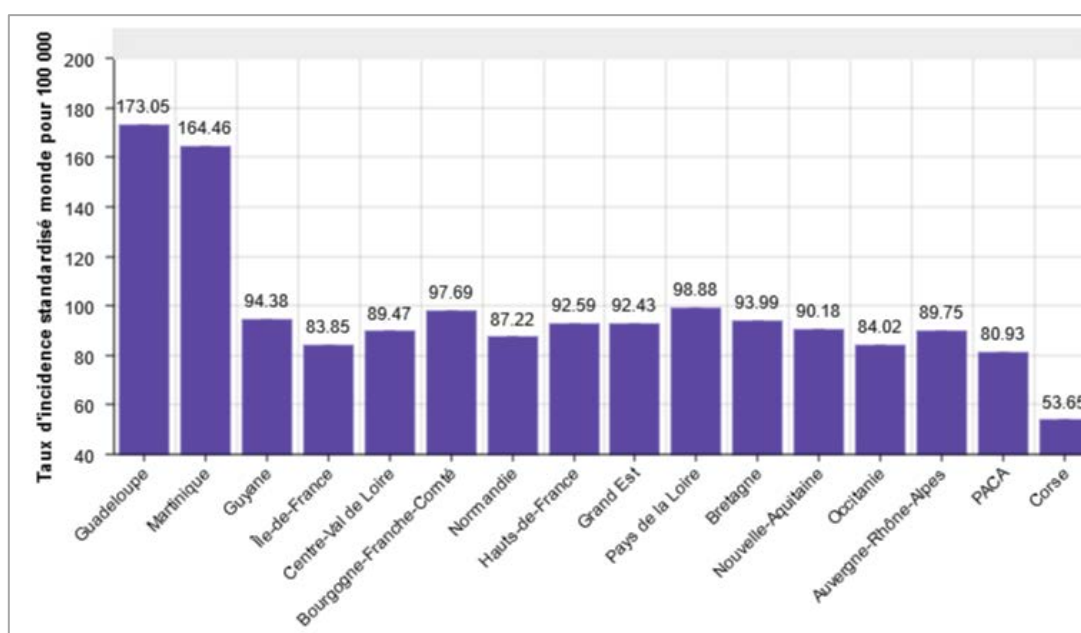


Figure 12 - Incidence du cancer de la prostate dans 13 régions métropolitaines et 3 DROM en 2007-2016 (taux standardisés monde)

4.2.4.2 Prévalence

La prévalence d'un cancer correspond au nombre de personnes en vie et ayant eu un diagnostic de ce cancer au cours de leur vie. Ces personnes peuvent être en rémission complète sans traitement du cancer ou encore en demande de soins, que ce soit dans le cadre d'un traitement initial ou dans celui d'une rechute. Des estimations de différents types de prévalence peuvent être faites :

⁴⁹ <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidences-regionales-departementales/Les-donnees-regionales-d-incidence-des-cancers-chez-l-homme> (consulté le 22/09/2020).

- prévalence totale, correspondant au nombre (ou à la proportion) de personnes atteintes ou ayant été atteintes d'une pathologie cancéreuse et vivantes à une date donnée, quelle que soit l'antériorité du diagnostic ;
- prévalence partielle, correspondant au nombre (ou à la proportion) de personnes dont le diagnostic a été fait à une date donnée, permettant d'estimer plus précisément le nombre de patients nécessitant une prise en charge.

Il est à noter que ces estimations ne sont pas réalisées en routine. Les estimations les plus récentes identifiées pour la France métropolitaine portent sur l'année 2008. Ces estimations de prévalence totale ont été obtenues grâce à une méthode basée sur l'évolution des risques cumulés de présenter un cancer et de décéder du cancer sur la période 1975-2008⁵⁰, tandis que les estimations de prévalence partielle ont été réalisées selon une approche classique s'appuyant sur des estimations d'incidence annuelles détaillées par âge et de probabilités de survie (Colonna 2014).

La prévalence totale de CaP (homme à partir de 15 ans), en 2008, était de 508 700 cas. Les estimations selon différentes classes d'âges sont détaillées dans le Tableau 29.

Tableau 29 - Nombre de cas de cancer de la prostate selon l'âge et prévalence totale en 2008 en France métropolitaine.

Classe d'âge (ans)	[15 - 44]	[45 - 54]	[55 - 64]	[65 - 74]	[75 - 84]	[85 - +]	Total [15 - 85+]
Nombre de cas de CaP	167	858	86 683	180 306	185 032	47 925	508 699

- En 2008, la prévalence partielle de CaP à 1 an (indicateur qui permet de quantifier les personnes atteintes de cancer en traitement initial) était de 56 000 cas (soit 36 % des cas masculins de cancer).
- La prévalence partielle de CaP à 3 ans (indicateur qui permet de quantifier les personnes atteintes de cancers en surveillance clinique, ou éventuellement en cours de traitement), en 2008 était de 168 000 cas (soit 42,6 % des cas masculins de cancers) (Colonna 2014).

4.2.5 Age moyen au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic en 2018 était de 70 ans (Rozet F 2020).

4.2.6 Facteurs de risque

La survenue du CaP met en jeu non seulement des facteurs génétiques et biologiques, mais aussi des facteurs liés à l'environnement et vraisemblablement au mode de vie. Certains de ces facteurs de risque sont non modifiables - l'âge, la prédisposition génétique et l'origine ethnique - mais d'autres, comme le régime alimentaire, sont modifiables. L'âge, l'origine ethnique et la prédisposition génétique sont trois facteurs de

⁵⁰ Estimations basées sur les estimations nationales d'incidence obtenues à partir de l'enregistrement des nouveaux cas de CaP diagnostiqués entre 1975 et 2008 et enregistrés par les 19 registres de cancers du Réseau Francim, les données de mortalité du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès sur la période 1975-2008 et les estimations de survie parmi les cas diagnostiqués entre 1995 et 2004.

risque du CaP identifiés avec certitude (Rozet F 2020; HAS 2012; Inserm 2008). De nombreux autres facteurs de risque sont évoqués dans la littérature scientifique et notamment l'exposition aux pesticides en général, ou à certains pesticides spécifiques (Adjakly et al. 2015; HAS 2013). L'évaluation de la relation causale entre exposition aux pesticides, incluant le chlordécone, et la survenue d'un CaP étant traitée dans le chapitre 5 de ce rapport, ce facteur de risque n'est pas évoqué plus en détail ci-après.

4.2.6.1 Age

L'âge est le facteur de risque principal du CaP, le risque de CaP augmentant à partir de 40 ans chez les hommes d'origine africaine et les patients ayant des antécédents familiaux, et après 50 ans chez les hommes d'origine caucasienne sans antécédents familiaux de CaP (Barzouk et al., 2020). L'incidence du CaP augmente avec l'âge à partir d'environ 50 ans (HAS 2012, 2013).

Une revue systématique d'études d'autopsie faisant état de taux de CaP chez des hommes décédés d'autres causes que le CaP dans plus de 20 pays, entre 1948 et 2013, a rapporté une prévalence de CaP de 5 % [IC 95 % : 3-8 %] à un âge inférieur à 30 ans. Cette prévalence était augmentée d'un odds ratio (OR) de 1,7 - IC 95 % (1,6-1,8) par tranche d'âge de 10 ans, pour atteindre une prévalence de 59 % [IC 95 % : 48-71 %] au-delà de 79 ans ((Bell et al. 2015) cité dans (Mottet et al. 2020)).

4.2.6.2 Prédisposition génétique et antécédents familiaux

Un CaP peut survenir sous 3 formes :

- la forme sporadique, c'est-à-dire non héréditaire. C'est la forme la plus répandue.
- la forme familiale, qui représente 20 % des CaP. Des antécédents familiaux au premier degré de CaP ont été rapportés chez 24 % des cas aux Antilles, un pourcentage du même ordre de grandeur que celui constaté dans d'autres populations, quelle qu'en soit l'origine ethnique (L. Multigner et al. 2010). La majorité des formes familiales (et des formes sporadiques) intégreraient des facteurs génétiques, mais dans un mode d'hérédité **polygénique** (plusieurs gènes en cause) ou multifactoriel (O. Cussenot and Cancel-Tassin 2004; O. Cussenot, Cancel-Tassin G. 2004) . La majorité des études conclut qu'hormis un âge plus précoce de survenue de la maladie (d'environ 6 à 7 ans en moyenne), aucun signe clinique (agressivité ou mode évolutif par exemple) ou anatomique ne différencie les formes familiales des formes sporadiques de CaP (O. Cussenot and Cancel-Tassin 2004) ; ((Hemminki 2012; Randazzo et al. 2016) cités dans (Mottet et al. 2020)).
- la forme héréditaire qui représente 5 % des CaP. Elle se définit par l'existence d'au moins trois cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père ou frère) ou du second degré (grand père, oncle), ou de deux membres de la famille diagnostiqués avant l'âge de 55 ans (HAS 2013). C'est-à-dire que lorsqu'il existe au moins deux cas de CaP chez des apparentés du premier degré (père, frère et fils) ou du second degré (grand-père, oncle), le risque d'avoir un CaP est multiplié par 2 à 5. Tandis que le risque relatif (RR) de développer un CaP pour un patient ayant un apparenté du premier degré atteint est compris entre 2 et 3,5, celui-ci augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille et est multiplié par un facteur de l'ordre de 10 en cas de forme héréditaire (HAS 2012). Dans une étude de population suédoise, la probabilité de survenue d'un CaP de haut grade à 65 ans était de 11,4 % pour des hommes dont le père ainsi que deux frères étaient atteints, contre un risque de 1,4 % chez les hommes sans histoire familiale de cancer de la prostate ((Bratt et al. 2016) cité dans (Mottet et al. 2020)). La transmission héréditaire se fait soit selon un mode autosomique dominant

(transmission par le père), soit selon un mode lié au sexe (transmission par la mère à tous ses fils, qui ne transmettront pas ensuite la prédisposition à leurs propres fils) (O. Cussenot and Cancel-Tassin 2004; Adjakly et al. 2015). Les gènes en cause dans l'hérédité **monogénique** les plus souvent décrits sont les gènes de réparation de l'ADN (notamment BRCA1, BRCA2, ATM) et le gène HOXB13 (Leongamornlert D 2014; Xu J 2013)⁵¹. La caractéristique des cancers héréditaires monogéniques est un âge de survenue précoce, et une forte agressivité lors de mutations de BRCA2 et de HOXB13 (Nyberg 2019). Les mutations de BRCA2 augmenteraient le risque de CaP de plus de 8 fois chez les hommes de plus de 65 ans et de 2,64 (IC 95 % [2,03-3,47]) parmi les hommes de tout âge, avec une diminution des survies spécifiques et globales. En cas de mutation de BRCA1, le risque de présenter un CaP semble significativement augmenté (RR = 1,35 ; IC 95 % [1,03-1,76]), mais sans risque spécifique d'agressivité (Oh M 2019).

4.2.6.3 Origine ethnique

L'origine ethnique est un des facteurs de risque du CaP identifiés dans la littérature (Rozet F 2020; HAS 2012; Inserm 2008). La prise en compte de ce facteur pose néanmoins des questions méthodologiques importantes. En effet, dans la littérature en santé publique, la caractérisation de l'origine ethnique se fait selon des modalités très hétérogènes (auto-déclaration d'un groupe d'appartenance, assimilation au lieu de naissance, prise en compte de la couleur de la peau...), qui ne sont pas toujours renseignées.

Il est toutefois admis que les hommes d'ascendance africaine subsaharienne sont plus à risque de développer un CaP que les hommes caucasiens ou asiatiques (Lainé 2015; L. Multigner, Brureau, and Blanchet 2016). Le RR de survenue d'un CaP serait de l'ordre de 2 à 3 pour les hommes d'ascendance africaine par rapport aux hommes d'origine caucasienne. En plus d'une incidence de CaP plus élevée, des études suggèrent que chez les populations afro-américaines aux États-Unis, le CaP présenterait une évolution plus agressive, serait de moins bon pronostic et aurait une moins bonne réponse aux traitements que chez les caucasiens ((Tan DS 2016) cité dans Mottet et al. 2020). Toutefois, les inégalités sociales et économiques, y compris d'accès aux soins et au diagnostic précoce individuel du CaP qui frappent cette minorité, rendent encore incertaines de telles conclusions (L. Multigner et al. 2010). Par analogie avec les afro-américains, le CaP chez les antillais serait suspecté être également plus agressif que chez les caucasiens. Cependant, les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques au diagnostic traduisant l'agressivité de la maladie n'ont pas fait l'objet d'études comparatives et homogènes avec des populations caucasiennes, France métropolitaine comprise (L. Multigner et al. 2010; HAS 2012).

4.2.6.4 Facteurs de risque potentiels

Des études épidémiologiques ont examiné le rôle de nombreux facteurs dans la survenue du CaP sans pouvoir toutefois aboutir à des conclusions fermes. Des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure à l'existence d'une association entre ces facteurs, exogènes et modifiables pour la plupart, et le risque de développer la maladie (Baldi I. et al. 2008; Mottet et al. 2020).

⁵¹ D'autres gènes sont susceptibles d'être impliqués dans les formes héréditaires de CaP, par exemple HPC1/RNASEL, PCaP, HPCX, CAPB (chromosome 1), PG1/MSR1 (chromosome 8), HPC2/ELAC2 (chromosome 17), HPC20 (chromosome 20), HPCX (chromosome X).

- Facteurs nutritionnels :

De nombreux facteurs nutritionnels potentiellement associés au CaP sont mentionnés dans la littérature scientifique. Certains d'entre eux sont cités ci-dessous.

- Alimentation riche en calcium (supérieure à 2 fois les apports quotidiens recommandés, soit environ 1000 mg.j-1) : ce facteur nutritionnel est suspecté être associé positivement à un risque accru de CaP (Mottet et al. 2020; WCRF 2018).
 - Alimentation riche en produits laitiers : un tel régime est suspecté être un facteur de risque du CaP mais semble controversé (Inserm 2019; HAS 2013; WCRF 2018). Une faible corrélation positive entre un apport élevé en protéines provenant des produits laitiers et le risque de CaP a été constatée ((WCRF 2018) ; (Key 2014) cité dans (Mottet et al. 2020)).
 - Alimentation riche en graisse : la consommation d'aliments frits pourrait être associée à un risque augmenté de CaP selon (Lippi and Mattiuzzi 2015), cité dans (Mottet et al. 2020). Malgré plusieurs études qui soutiennent les effets d'un régime riche en graisses sur le développement et la progression du CaP, le ou les mécanismes exacts par lesquels un tel régime serait impliqué dans l'étiologie du CaP restent incertains. Plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment la consommation d'acides gras, qui entraîne une inflammation, l'induction d'un stress oxydatif et une altération de la signalisation cellulaire, mais ceux-ci nécessiteraient d'être confirmées.
 - Consommation de viande rouge ou transformée : certaines méta-analyses font état d'un risque élevé de CaP en cas de consommation fréquente de viande rouge ((Bylsma and Alexander 2015) cité dans (Mottet et al. 2020)) ou de viande transformée, tandis que d'autres études n'indiquent pas de risque accru. Il n'est donc pas possible de conclure ((Mottet et al. 2020) ; (WCRF 2018)).
- Facteurs médicamenteux :
 - Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase : ceux-ci sembleraient avoir le potentiel de prévenir ou de retarder le développement de CaP de grade ISUP 1 (Tableau 25) mais sembleraient par ailleurs augmenter faiblement le risque de CaP de haut grade ((Kramer et al. 2009; Andriole et al. 2010; Thompson et al. 2003) cités dans (Mottet et al. 2020)).
 - Supplémentation en testostérone : à ce jour, aucune étude n'a pu démontrer que de rétablir le niveau sérique de testostérone totale dans des valeurs physiologiques entraînait une augmentation de l'incidence du CaP chez des patients initialement hypogonades ((Haider et al. 2015) cité dans (Mottet et al. 2020)).
 - Facteurs anthropométriques, hormonaux et médicaux :
 - La taille : une grande taille à l'âge adulte accroît probablement le risque de CaP. Plusieurs facteurs à l'origine d'une grande taille à l'âge adulte, telle que la génétique et la vitesse de croissance durant l'enfance, semblent contribuer à faire augmenter le risque (WCRF 2018).
 - Le poids/l'obésité : une association entre statut pondéral (estimé par l'index de masse corporelle (IMC)) et augmentation de risque de CaP au stade avancé est fortement suspectée (WCRF 2018). Les hommes obèses de classe I (obésité modérée - IMC entre 30,0 et 34,9 kg.m⁻²) aurait un risque de mortalité par CaP accru de 20 %, tandis que les hommes obèses de classe II (obésité sévère - IMC entre 35,0 et 39,9 kg.m⁻²) aurait un risque accru de 34 %. L'obésité semble également associée à un risque accru de CaP plus agressif et d'échec de traitement ((Allott, Masko, and Freedland 2013) cité dans Barzouk et al. 2020)). Les données montrent par ailleurs

que l'adiposité abdominale (mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche) est également prédictif du risque de CaP.

- Syndrome métabolique : l'hypertension et un tour de taille > 102 cm, en tant que composantes du syndrome métabolique, ont été associées à un risque significativement plus élevé de CaP. A l'inverse, trois composantes ou plus de ce syndrome semblent être associées à un risque réduit de CaP (OR = 0,70 [IC 95 %: 0,60-0,82]) ((Blanc-Lapierre et al. 2015; Esposito et al. 2013) cités dans (Mottet et al. 2020)).
- Concentration d'androgènes/de testostérone : une analyse groupée a montré que les hommes avec de très faibles concentrations de testostérone libre avaient un risque de CaP diminué ((Watts et al. 2018) cité dans (Mottet et al. 2020)).

Parmi d'autres facteurs médicaux potentiellement associés au CaP, on peut encore citer : des facteurs d'inflammation chronique ou aiguë de la prostate (p.ex. prostatite, *infections sexuellement transmissibles*) (HAS 2013) ; des antécédents de syphilis et de gonococcie ((OR : 1,3 [IC 95 %: 1,14-1,52]) selon ((Lian et al. 2015), cité dans (Mottet et al. 2020) et (HAS 2013)) ; la séropositivité au papillomavirus humain-16 ((Russo et al. 2020), cité dans (Mottet et al. 2020)).

- Facteur environnementaux et/ou professionnels (hors pesticides) :
 - L'exposition au cadmium (Cd) : la méta-analyse de (Ju-Kun et al. 2016) cité dans (Mottet et al. 2020) indique une association positive entre de fortes expositions professionnelles au Cd et risque de CaP (ampleur du risque inconnue en raison de l'hétérogénéité entre les études). Cette tendance n'était pas observée pour des expositions environnementales, potentiellement du fait de niveaux moins élevés que lors d'expositions professionnelles.
 - L'exposition à l'arsenic (As) : certaines études montrent une association positive avec le CaP, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle de cet élément dans la survenue de la maladie (Inserm 2008).
 - L'exposition aux fumées de diesel, au trichloroéthylène et aux polychlorobiphenyles (PCBs) est évoquée. Cependant, les résultats de certaines études sont contradictoires et ne permettent pas d'affirmer un rôle certain de ces substances dans la survenue du CaP (Inserm 2008).
 - Le travail de nuit est associé à un risque accru de CaP (2,8 %) d'après les résultats d'une méta-analyse conduite par (Rao et al. 2015) cité dans (Mottet et al. 2020).

4.3 Caractérisation de la maladie dans les études épidémiologiques explorant la relation causale avec l'exposition aux pesticides

Dans les études épidémiologiques explorant la force de l'association entre l'exposition aux pesticides/à certains pesticides et le CaP, aucune distinction n'est généralement faite selon un type histologique particulier de CaP. La maladie y est décrite en tant que « cancer de la prostate », avec éventuellement la précision, dans certaines études, que les formes agressives de la maladie (Score de Gleason ≥ 7) ont été considérées.

4.4 Évaluation de la démarche diagnostique du cancer de la prostate dans le cadre d'une reconnaissance médico-administrative en maladie professionnelle

4.4.1 Circonstances du diagnostic

Le diagnostic de CaP peut se faire dans différentes circonstances (Onco Hauts-de-France 2019), tel que décrit en Figure 13.

Le bénéfice du dépistage du CaP, qui consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique, n'a pas été strictement prouvé et n'est donc pas recommandé (Rozet F 2020). Par contre, un dépistage est recommandé chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA2 ou HOXB13 (voir chapitre 4.2.6.2).

Un diagnostic précoce consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. L'association Française d'Urologie (AFU) recommande d'effectuer un diagnostic précoce des CaP à hauts risque. Ainsi, la détection du CaP doit s'envisager chez des hommes chez lesquels l'incidence de la maladie est significativement élevée (hommes âgés de plus de 50 ans, voire 40 ans, *a fortiori* s'ils ont des antécédents familiaux de CaP ou sont d'origine africaine ou afro-caribéenne) et recommande par ailleurs que cette détection précoce « doit être effectuée chez les hommes ayant une survie estimée au minimum à 10 ans, ayant été informés de façon loyale et ayant donné leur accord pour la procédure afin de s'assurer qu'elle correspond à leurs attentes, l'information devant porter à la fois sur la détection, le diagnostic, mais aussi sur les modalités thérapeutiques du CaP, intégrant la surveillance active et les éventuelles séquelles des prises en charge ». La détection précoce du CaP repose sur la recherche d'antécédents familiaux et de l'ethnie, sur le toucher rectal (TR) et sur le dosage du PSA total.

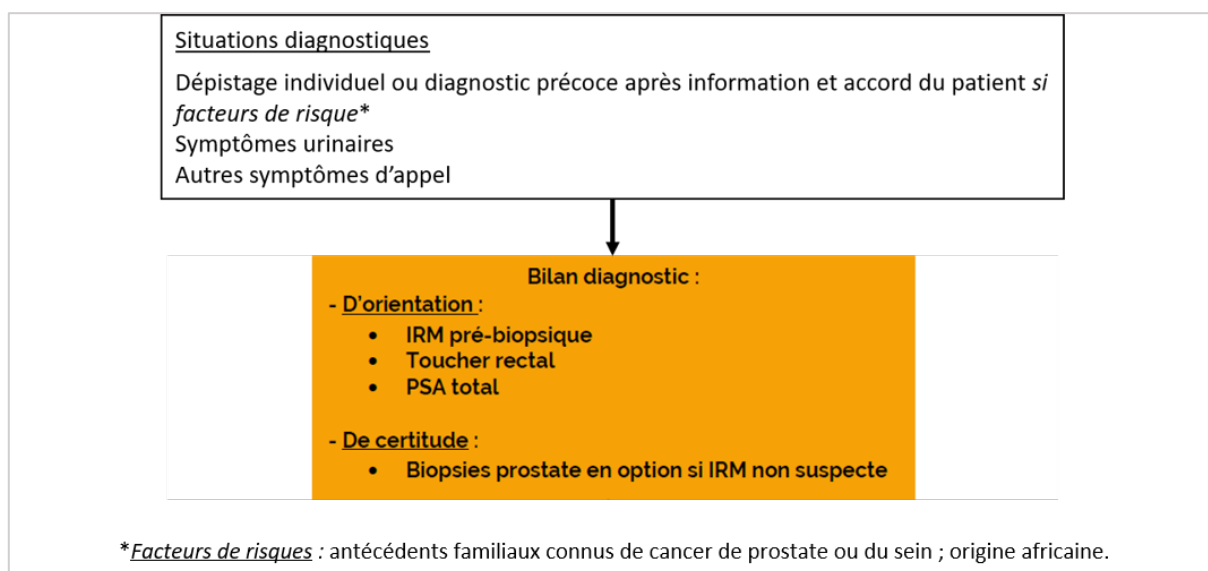


Figure 13 : Circonstances d'une démarche diagnostique de cancer de la prostate

4.4.2 Évaluation des examens médicaux visant à diagnostiquer le cancer de la prostate

Nous décrivons dans ce chapitre les examens cliniques et complémentaires s'inscrivant dans une démarche diagnostique du CaP, telle que recommandée actuellement en France (par l'AFU et l'AEU notamment).

L'évaluation de chaque examen est axée sur son caractère nécessaire et suffisant au diagnostic médical de la maladie ainsi que sur sa faisabilité⁵², l'objectif principal étant de diminuer le risque de non-reconnaissance en maladie professionnelle du fait de contre-indication à l'un ou l'autre des examens.

4.4.2.1 Examens cliniques

4.4.2.1.1 Symptomatologie

4.4.2.1.1.1 Description de l'examen

La symptomatologie du CaP est frustrée et aspécifique (symptomatologie génito-urinaire). Toutefois, à un stade évolué, le CaP peut être responsable de signes aspécifiques comme :

- un changement au niveau mictionnel : pollakiurie, impériosité urinaire, dysurie, rétention urinaire, brûlures mictionnelles, hématurie, hémospérme ;
- des éjaculations douloureuses ou des troubles de l'érection ;
- des douleurs osseuses rebelles (en particulier au niveau des vertèbres lombaires, des hanches ou du dos), une perte de poids ou une asthénie inexpliquée.

4.4.2.1.1.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

Aucune contre-indication ou difficulté à évaluer la symptomatologie, hormis l'absence d'un état de conscience du patient.

4.4.2.1.1.3 Conclusion

L'interrogatoire du patient et l'évocation d'une symptomatologie génito-urinaire n'est pas suffisante au diagnostic, celle-ci étant aspécifique du CaP.

4.4.2.1.2 Toucher rectal

4.4.2.1.2.1 Description de l'examen

Le TR permet de rechercher une augmentation de volume de la prostate, d'évaluer sa consistance et d'évaluer le tonus du sphincter anal. En cas de CaP, la consistance de la prostate est ferme ou dure, l'induration pouvant concerner la glande tout entière ou être simplement nodulaire.

Dans les formes extra-capsulaires de CaP, le TR recherche une lésion de la paroi rectale (un aspect figé du pelvis peut être observé en cas d'envahissement extra-prostatique) (HAS 2013).

⁵² Conformément au guide méthodologique du GT MP (Anses 2020b), les examens sont évalués au regard de leur caractère faisable dans un cadre de reconnaissance de maladies professionnelles, c'est-à-dire qu'ils doivent être accessibles au niveau du territoire français, éthiquement acceptables et pour lesquels les effets secondaires éventuels, clairement expliqués au patient, sont inférieurs au bénéfice attendu.

Le TR est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total (Rozet F 2020). Un TR suspect est une indication à la réalisation de biopsies prostatiques, indépendamment de la valeur du PSA.

4.4.2.1.2.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

Le TR est un examen indolore, qui toutefois peut susciter un inconfort variable selon la pudeur du consultant qui, elle-même, dépend de caractéristiques individuelles et de facteurs socioculturels. Cet examen concerne une zone sensible pour la majorité des hommes, soit parce qu'elle fait l'objet de tabous sociaux, soit parce qu'elle suscite des sensations érogènes.

4.4.2.1.2.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

Seules les parties postérieures et latérales de la prostate sont accessibles à la palpation, de fait plus de 25 % des CaP seraient potentiellement manqués. Les cancers de petite taille ne sont pas détectés. Le TR n'obtient qu'une sensibilité moyenne de 37 % et une Valeur prédictive positive (VPP) faible lorsque le taux de PSA est compris entre 0 et 3 ng/ml (Schröder et al. 1998). Un TR anormal semble donc faiblement prédictif d'un CaP lorsque le taux de PSA total sérique est bas. De plus, le test est opérateur-dépendant (HAS 2013).

4.4.2.1.2.4 Conclusion

Malgré de potentiels freins psychologiques et culturels vis-à-vis de l'examen, le TR est réalisable dans la majorité des cas par un médecin généraliste ou un urologue. Un TR normal n'élimine toutefois pas un CaP, celui-ci ayant une sensibilité moyenne. Celui-ci n'est donc pas suffisant au diagnostic de CaP.

4.4.2.2 Examens complémentaires

4.4.2.2.1 Biologie : dosage de PSA sérique total

4.4.2.2.1.1 Description de l'examen

Le PSA est une glycoprotéine de bas poids moléculaire sécrétée par les cellules de la prostate (à une concentration de l'ordre du g/ml). Il est un des constituants du liquide séminal et son rôle est de fluidifier le sperme pour faciliter la mobilité des spermatozoïdes. Sa production est liée au poids et à l'activité prostatique. Une partie du PSA sécrété passe dans la circulation sanguine à une concentration très faible (de l'ordre du ng.mL⁻¹). Le dosage est réalisé sur une prise de sang (il n'est pas nécessaire d'être à jeun) (HAS 2013)

Le PSA sérique total est la somme des deux formes du PSA : la forme dite liée ou complexée et la forme dite libre (non liée aux protéines, elle correspond à 30 % du PSA total). En pratique, le dosage de PSA total est réalisé, l'apport du dosage de la seule fraction libre étant faible (il permet d'affiner l'indication de biopsies de la prostate dans des cas spécifiques appréciés par l'urologue) (Rozet F 2020).

- Le rapport PSA libre/PSA total tend à s'abaisser en cas de cancer mais la valeur seuil discriminante de ce rapport n'a pas été définie et validée.

En l'absence d'anomalie au TR, la valeur seuil de PSA total sérique devant faire discuter une biopsie n'est pas standardisée. Une valeur de PSA sérique total supérieure à 4 ng/ml est généralement considérée comme anormale, mais cette valeur doit être interprétée par le médecin en fonction du contexte clinique, de l'âge du sujet, de la taille de sa prostate, notamment de l'existence éventuelle d'une hypertrophie bénigne de la prostate (HAS 2013). Les urologues se basent par ailleurs davantage sur une cinétique d'évolution du PSA s'élevant régulièrement lors de plusieurs contrôles successifs. Ainsi, il n'existe pas de valeur seuil de PSA en deçà de laquelle il n'y aurait aucun risque de CaP (audition du Pr. Rouvière du 3/11/2020, annexe p.254).

Le taux de PSA augmente progressivement avec l'âge. Un taux de PSA sérique total inférieur à 2,5 ng.mL⁻¹ avant 50 ans, inférieur à 3,5 ng.mL⁻¹ entre 50 et 60 ans, inférieur à 4,5 ng.mL⁻¹ entre 60 et 70 ans et inférieur à 6,5 ng.mL⁻¹ entre 70 et 80 ans est généralement considéré comme normal (HAS 2013; Lehaire 2016). Par ailleurs, le taux de PSA augmente temporairement dans d'autres circonstances :

- Augmentation modérée observée après éjaculation, un TR ou un exercice physique intense (dans les 48 heures qui précèdent le dosage) ;
- Élévation importante après une infection urinaire, une prostatite aiguë (attendre 2 mois après guérison de l'infection avant de doser le PSA), la pratique assidue de la bicyclette (massage prostatique par la position sur la selle), une rétention aiguë d'urines, une cystoscopie, un sondage vésical, une échographie endorectale, une biopsie de la prostate ou une résection endoscopique de la prostate ;

Le Tableau 30 renseigne le risque global de CaP et de CaP de grade ISUP ≥ 2 (score de Gleason ≥ 7) en fonction de faibles taux de PSA.

Tableau 30 - Risque de CaP en fonction de faibles taux de PSA ((Thompson et al. 2004) cité dans (Mottet et al. 2020))

Taux de PSA (ng/ml)	Risque de CaP (%)	Risque de CaP ISUP ≥ 2 (%)
0,0 - 0,5	6,6	0,8
0,6 - 1,0	10,1	1,0
1,1 - 2,0	17,0	2,0
2,1 - 3,0	23,9	4,6
3,1 - 4,0	26,9	6,7

4.4.2.2.1.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

Le dosage sanguin du PSA est simple à réaliser et facilement accepté. Des dosages répétés de contrôle doivent être faits dans le même laboratoire de biologie médicale et par la même technique, la valeur de PSA sérique total étant dépendante de la technique de dosage utilisée (les résultats pouvant varier de 15 % à 20 % selon les différentes méthodes analytiques (Thuillier et al. 2010)).

4.4.2.2.1.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

Étant fabriqué par les cellules de la prostate, le PSA est spécifique à la prostate mais n'est toutefois pas spécifique au cancer.

Lors de dépistages de CaP précoces et suivis, la sensibilité et la spécificité du dosage de PSA total sérique est de l'ordre de 60-80 % et 90 % respectivement, lorsqu'une valeur seuil de 4 ng.mL⁻¹ de PSA est considérée. La VPP est de l'ordre de 25-30 %, traduisant le fait que parmi les personnes ayant un PSA total > 4 ng.mL⁻¹, environ 3 sur 10 sont des vrais positifs et environ 7 sur 10 sont des faux positifs. De même, la Valeur prédictive négative (VPN) est de l'ordre de 90 %, donc sur 10 personnes ayant un taux de PSA < 4 ng.mL⁻¹, environ 9 n'ont effectivement pas de CaP. L'abaissement de la valeur seuil à 3 ng.mL⁻¹, permet d'améliorer la sensibilité mais diminue la spécificité à 85 % (Soulié, Rebillard, and Villers 2003; Lehaire 2016).

4.4.2.2.1.4 Conclusion

Du fait de sa faible spécificité et de sa sensibilité moyenne, le dosage de PSA total sérique n'est pas suffisant au diagnostic du CaP.

4.4.2.2.2 Imagerie : échographie

4.4.2.2.2.1 Description de l'examen

L'échographie consiste à examiner la prostate au moyen d'ondes à ultrasons. Pour ce faire, une petite sonde est introduite dans le rectum (échographie endorectale ou transrectale). La voie transpérinéale est une alternative à la voie transrectale, en cas d'impossibilité d'accéder au canal anal (sténose anale, amputation anorectale...).

4.4.2.2.2.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

Une échographie par voie endorectale n'est pas recommandée en cas de chirurgie rectale récente.

4.4.2.2.2.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

L'échographie endorectale n'a pas de place dans le diagnostic du CaP, en dehors de la réalisation des biopsies prostatiques échoguidées. Les anomalies échographiques prostatiques sont en effet peu spécifiques. Par ailleurs, la grande variabilité des images échographiques des tumeurs prostatiques, pouvant se présenter sous la forme de nodules hypoéchogènes, hyper échogènes ou isoéchogènes difficiles à distinguer du tissu bénin constitue une limite de cette technique d'imagerie examen à pouvoir détecter un CaP (Descotes et al. 2003). L'échographie est toutefois utile pour l'évaluation du volume prostatique et du résidu post-mictionnel (Rozet F 2020).

L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées en routine (Rozet F 2020).

4.4.2.2.2.4 Conclusion

L'échographie en soi n'est pas un examen suffisant au diagnostic de CaP. Par contre, elle constitue l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM (soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie) (Rozet F 2020).

4.4.2.2.3 Biopsies prostatiques

4.4.2.2.3.1 Description

La biopsie prostatique consiste à introduire une fine aiguille dans la prostate, *via* le rectum, afin de prélever une douzaine de fragments prostatiques à différents endroits de la glande. Ces échantillons sont ensuite analysés par microscopie afin de rechercher la présence de cellules cancéreuses.

Une série de biopsies prostatiques avec examen anatomopathologique des tissus biopsiés sera proposée à tout homme chez qui une suspicion de CaP aura été faite selon le schéma suivant :

- si le TR est anormal, une série de biopsies prostatiques sera effectuée, quelle que soit la valeur du PSA sérique total ;
- si le TR est normal et la valeur du PSA sérique total est $> 4 \text{ ng.mL}^{-1}$, la réalisation de biopsies prostatiques n'est pas systématique mais est conditionnée par une cinétique d'évolution du PSA qui s'élève régulièrement lors de plusieurs contrôles successifs.

- Biopsies initiales

Un schéma standard de 12 prélèvements est recommandé en cas d'absence d'anomalie clinique et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM). Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50 cm³, les 2 biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies). En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel) (Rozet F 2020).

- Des biopsies ciblées complémentaires doivent être également réalisées en cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie.

Deux techniques de guidage des biopsies par IRM existent à ce jour : un système intégré dans l'IRM, par fusion cognitive d'images IRM-échographie et un système informatique de fusion d'images IRM- échographie (cette approche consiste à enregistrer les images d'IRM faites au préalable, et à les superposer à l'aide d'un logiciel aux images échographiques acquises pendant la session de biopsies pour que l'opérateur puisse diriger les biopsies vers les cibles identifiées à l'IRM) (Rozet F 2020). Les biopsies ciblées réalisées sous contrôle IRM en temps réel sont techniquement plus difficiles que les biopsies réalisées par échoguidage, et nécessitent par ailleurs une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique. Selon l'AFU, elles ne sauraient pour le moment être proposées en routine pour des raisons de coût et de disponibilité (Rozet F 2020).

- Biopsies secondaires

En cas de suspicion persistante de CaP après une première série de biopsies négative, une deuxième série de biopsies prostatiques peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Les indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série sont synthétisées dans le Tableau 31 (Rozet F 2020).

Tableau 31 - Indications d'une deuxième série de biopsie en fonction du résultat de la première série.

Résultat d'une 1 ^{ère} série de biopsie	2 ^{ème} série de biopsies
ASAP (<i>atypical small acinar proliferation</i>)	Indiquée
Lésions isolées de carcinome intra-ductal	Indiquée
Lésions de PIN (<i>prostatic intraepithelial neoplasia</i>) de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée
Lésions isolées de PIN de haut grade sur ou deux biopsies	Non indiquée

Les biopsies de saturation⁵³ ne sont pas recommandées en routine ; les biopsies des vésicules séminales ont des indications réduites, du fait de la performance de l'IRM pour le bilan local (Rozet F 2020). La résection transurétrale de la prostate, qui consiste à réduire la taille de la prostate en enlevant du tissu prostatique en passant par l'urètre, n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le CaP (Rozet F 2020).

⁵³ On parle de biopsies de saturation lorsqu'au minimum 18 prélèvements sont effectués (Ouzzane, 2011).

4.4.2.2.3.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

Deux voies existent pour les biopsies prostatiques : transrectale ou transpérinéale. La première est privilégiée pour des raisons pratiques étant donné que ces biopsies peuvent se faire sous anesthésie locale. Cependant, la voie transpérinéale présente d'autres avantages : absence de contamination par les germes rectaux et prélèvements précis au sein de toute la glande, y compris apex, base et zone antérieure.

La série de biopsies prostatiques doit être réalisée dans un environnement interventionnel hospitalier pour en assurer la sécurité. L'examen est réalisé sous anesthésie locale (rarement générale), sous **antibioprophylaxie** et après lavement rectal.

La réalisation de biopsies par voie transrectale n'est pas possible pour les individus ayant subi une ablation du rectum, des biopsies par voie transpérinéale pouvant être néanmoins réalisées.

La biopsie prostatique est un acte invasif et potentiellement responsable d'effets indésirables graves. Le taux de complications infectieuses sévères et de rétentions aiguës d'urines rapportées après biopsies prostatiques est < 5 %. Les différentes complications liées aux biopsies sont à type :

- d'hémospérmié (37 % des cas) ;
- d'urétrorragie d'une durée > 24 heures (14 % des cas) ;
- de fièvre (1 % des cas) ;
- de sepsis (0,3 % des cas) ;
- de rectorragie (2 % des cas) ;
- de rétention aiguë d'urines (0,2 % des cas) ;
- de prostatite aiguë (1 % des cas) ;
- d'épididymite (1 % des cas)

Comme évoqué précédemment, en cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements biopsiques dans chaque lobe suffisent (accord professionnel) (Rozet F 2020).

4.4.2.2.3.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

L'examen anatomopathologique des tissus prostatiques biopsiés est l'examen par lequel le diagnostic de CaP est affirmé (auditions des Pr. Cussenot et Mongiat-Artus du 19/12/2019 et du Pr. Rouvière du 03/11/2020, annexes p.279 et p.254 ; (HAS 2013)).

Les biopsies de la prostate réalisées sous contrôle échographique échantillonnent principalement la partie postérieure de la glande, mais méconnaissent de façon notable toute sa partie antérieure, où environ 20 % de cancers sont présents (Puech et al. 2012). De fait, des biopsies négatives n'écartent pas totalement l'existence d'un CaP : dans moins d'1 cas sur 5, il est possible qu'il y ait malgré tout un CaP et que les prélèvements aient manqué la zone tumorale (HAS 2013).

Néanmoins, les biopsies ciblées par IRM-mp améliorent considérablement la détection de CaP de grade ISUP > 2. Cette amélioration est particulièrement notable dans les cas de biopsies répétées. Elle est moins marquée chez les patients n'ayant jamais subi de biopsie, chez qui la biopsie systématique conserve une valeur ajoutée plus élevée, du moins pour la détection des cancers de grade ISUP > 2. Les biopsies ciblées par IRM-mp permettent également de détecter nettement moins de cancers de grade ISUP 1 que les biopsies systématiques (Mottet et al. 2020).

4.4.2.2.3.4 Conclusion

A l'heure actuelle, l'analyse anatomopathologique de lames de biopsies prostatiques est le seul examen nécessaire et suffisant pour l'affirmation d'un CaP. Dans certains cas particuliers, tel que le cas d'un patient âgé avec de multiples comorbidités et/ou métastatique, un nombre réduit de biopsies peut être réalisé (audition du Pr. Rouvière du 3/11/2020, p.254 et (Rozet F 2020)).

4.4.2.2.4 Biologie : biomarqueurs (hors PSA)

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires (e.g. 4-kallikrein-panel (4K) ou Prostate Health Index test (PHI) sanguin, m-RNA PCA3 (prostate cancer antigen) ou TMPRSS2-ERG (trans-membrane protease serine 2) urinaire) ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de CaP les formes agressives des formes non agressives.

La place de ces nouveaux biomarqueurs dans la démarche diagnostique de CaP reste toutefois encore à établir et ne peut faire actuellement l'objet de recommandation ((Rozet F 2020) et ; audition du Pr. Rouvière du 3/11/2020, p.254).

4.4.2.2.5 Imagerie : par résonance magnétique multiparamétrique (IRM-mp)

4.4.2.2.5.1 Description de l'examen

L'IRM utilise le champ d'un aimant supraconducteur qui magnétise les tissus pour mesurer la résonance magnétique nucléaire de leurs noyaux atomiques et obtenir, avec une bonne résolution, des vues de l'intérieur du corps en 2-3 dimensions. L'IRM-mp est une technique regroupant 3 types complémentaires d'IRM :

- IRM anatomique et fonctionnelle de haute résolution pour la visualisation des tissus ;
- IRM de perfusion pour la détection de l'augmentation de la micro-vascularisation des tissus cancéreux ;
- IRM de diffusion, cette dernière permettant de repérer les tissus atteints en y mesurant la diffusion de molécules d'eau.

L'IRM-mp avec séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion permet :

- le diagnostic de lésions invisibles en échographie, comme celles du compartiment antérieur (environ 20 % des CaP) ;
- l'amélioration du ciblage des biopsies dirigées, pour une évaluation plus précise de la taille et du grade histopathologique du cancer (notion d'upgrading ou d'upsizing), ou affirmer plus précisément une récurrence tumorale après traitement ;
- la réalisation de biopsies de sites spécifiques (comme les vésicules séminales en cas de doute sur une atteinte extra-prostatique) (Puech et al. 2012; J. C. Weinreb et al. 2016a; Ahmed et al. 2009).

4.4.2.2.5.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

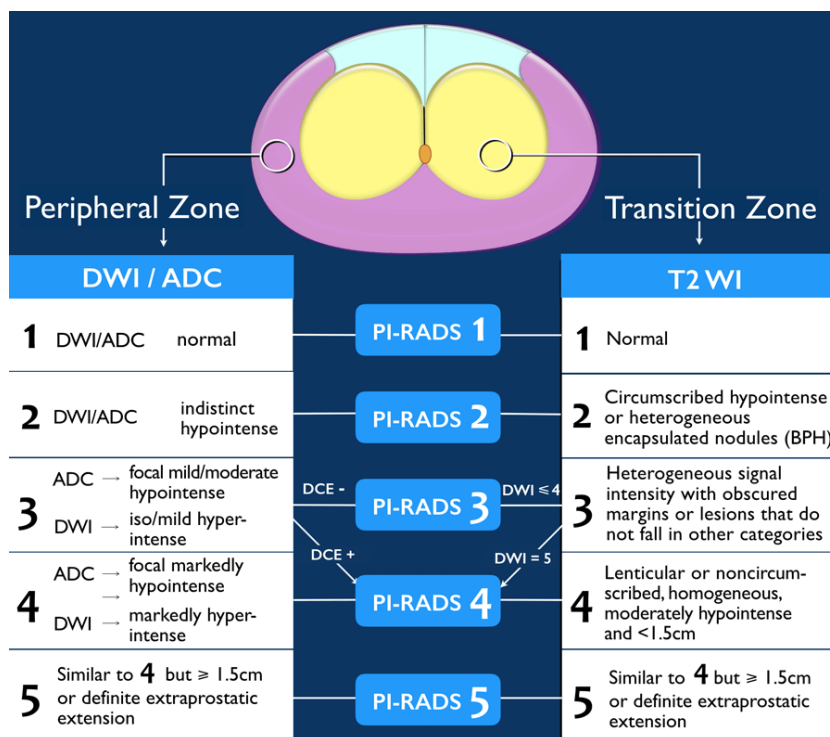
L'IRM-mp est un examen techniquement facile à réaliser (Puech et al. 2012), mais l'interprétation des images acquises s'avère complexe. En effet, la conduite d'une IRM-mp signifie qu'il s'agit d'interpréter entre 3 et 5 images simultanément pour un même niveau de coupe. Cette tâche n'est pas simple et nécessite une certaine organisation pour la lecture des images, notamment en s'équipant d'un logiciel de lecture capable

d'afficher toutes les séries de façon synchronisée, et d'afficher un pointeur sur toutes les séries en temps réel pour analyser rapidement la sémiologie d'une zone suspecte. Le radiologue doit se prononcer sur le degré de suspicion de chaque image suspecte, et, le cas échéant, de chaque secteur prostatique. Hors, au-delà de la sémiologie typique, la description d'une lésion laisse une large part subjective à l'interprétation et à l'expérience du lecteur. De fait, des efforts d'analyse sémiologique ont été réalisés afin de distinguer des éléments péjoratifs *versus* rassurants dans chaque type de séquence de l'IRM-mp (Puech et al. 2012).

A cette fin, la Société Européenne d'Uro-Radiologie (ESUR) a proposé en 2012 une harmonisation des protocoles, des méthodes de localisation des lésions et d'interprétation des anomalies de signal regroupée sous l'acronyme PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) (Barentsz et al. 2012). En 2015, une version simplifiée du scoring des lésions et un atlas ont été proposés, grâce au travail conjoint avec le collège américain de radiologie -American College of Radiology - ACR) (Barentsz et al. 2016). La version 2 de cette méthode (PI-RADS V2) est devenue incontournable pour un radiologue pratiquant l'imagerie de la prostate. PI-RADS V2 est devenu incontournable pour un radiologue pratiquant l'imagerie de la prostate. Le guide est publiquement disponible sur Internet, et propose une description de la méthode de scoring des lésions, agrémenté d'un atlas illustrant les descriptions sémiologiques.

Le score de PI-RADS V2 détermine la probabilité d'avoir un CaP significatif en se reposant sur une séquence prédominante, suivant la localisation (Jeffrey C. Weinreb et al. 2016b) (Figure 14) :

- Pour la zone périphérique de la glande prostatique, la séquence majeure est la séquence de diffusion avec cartographie ADC (coefficient apparent de diffusion). Plus une lésion apparaît hypo-intense en cartographie ADC et hyper-intense en diffusion, plus elle est suspecte. La séquence injectée permet de distinguer parmi les lésions PI-RADS 3, celles plus suspectes de malignité qui se rehaussent plus franchement.
- Pour la zone transitionnelle de la glande prostatique (regroupant la zone transitionnelle, la zone centrale et le stroma fibro-musculaire antérieur), la séquence T2 fait référence. Plus une lésion apparaît hypo-intense, plus elle est suspecte. La séquence de diffusion permet de distinguer dans les lésions PI-RADS 3, celles plus suspectes d'être de nature maligne si elles sont plus hypo-intenses et circonscrites.



ADC : Apparent Diffusion Coefficient (restriction de la circulation de l'eau entre les cellules) ; DWI : Diffusion Weighted Images ; T2 WI : T2 Weighted Images

Figure 14 - Système de grading PI-RADS V2

Tandis que le score global PI-RADS V1 est un score objectif de 3 à 15 obtenu par addition des scores de 1 à 5 (1 : certainement pas de cancer ; 2 : probablement pas de cancer ; 3 : équivoque ; 4 : probablement tumorale ; 5 : certainement tumorale) de chacune des trois séquences de l'IRM-mp recommandées (T2 WI⁵⁴, DWI⁵⁵, DCE⁵⁶) pour chaque lésion, le score PI-RADS V2 est établi par pondération de chaque séquence en fonction de la localisation de la lésion (zone périphérique *versus* transitionnelle). Le risque de CaP associé au score PI-RADS V2 est renseigné dans le Tableau 32.

⁵⁴ T2 WI (T2 Weighted Images).

⁵⁵ DWI (Diffusion Weighted Images) : cartographie ADC (Apparent Diffusion Coefficient).

⁵⁶ DCE (dynamic contrast enhanced) : imagerie de perfusion dynamique.

Tableau 32 - Score PI-RADS V2 et risque associé de cancer de la prostate

Score PI-RADS V2	Risque associé de cancer de la prostate
1	Très faible risque de cancer cliniquement significatif ⁵⁷
2	Faible risque
3	Risque équivoque
4	Risque élevé
5	Risque très élevé

Néanmoins, la reproductibilité inter-lecteur de l'IRM-mp reste au mieux modérée malgré l'utilisation du système de scoring PI-RADS V2, limitant actuellement son utilisation à grande échelle par des radiologues non spécialisés. Une amélioration significative de la spécificité de l'IRM-mp a été toutefois observée au cours du temps, notamment avec la mise en œuvre de ce système de scoring, ainsi que des réunions de concertation multidisciplinaires corrélant des données d'IRM-mp aux pièces de prostatectomie. Une mise à jour du score PI-RADS (PI-RADS V2.1) a été récemment publiée pour améliorer la reproductibilité inter-lecteur, mais celle-ci est en cours d'évaluation. Il est donc encore trop tôt pour estimer si les approches quantitatives et les systèmes de diagnostic assistés par ordinateur amélioreront la caractérisation des lésions vues à l'IRM-mp (Mottet et al. 2020).

La disponibilité des appareils d'IRM pour un examen dans le cadre d'une démarche diagnostique de CaP ne semble pas être un point bloquant actuellement, malgré les potentiels délais d'accès (audition du Pr. Rouvière du 03/11/2020, annexe p.254).

Des contre-indications absolues à l'IRM existent, essentiellement liées aux **champs magnétiques** utilisés qui ne permettent pas de réaliser ces examens à des patients porteurs de :

- certains dispositifs médicaux implantables actifs (stimulateurs cardiaques (pacemaker), défibrillateurs cardiaques implantables, neurostimulateurs, implants cochléaires et de manière générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible) ;
- certains systèmes d'injection automatisés implantés (pompes à insuline) ;
- clips vasculaires ferromagnétiques intracrâniens ;
- corps étrangers métalliques, en particulier intraoculaires, ou situés à proximité de zones « à risques » : système nerveux, système vasculaire.

Parmi les autres contre-indications relatives à la conduite d'un examen par IRM, on peut citer la claustrophobie ou encore la présence de dispositifs transdermiques contenant un feuillet métallique (patches).

4.4.2.2.5.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

Des lésions suspectes à l'IRM-mp peuvent en réalité être des foyers de prostatite ou de l'atrophie glandulaire (lésion histologique post-inflammatoire), voire du tissu sain (audition du Pr. Rouvière du 3/11/2020, annexe p.254). Des études corrélant des données d'imagerie IRM-mp à des pièces de prostatectomie ont montré que trois facteurs principaux influençaient le taux de détection du CaP en IRM-mp (Rouvière 2019) :

- le volume (les grosses tumeurs étant mieux détectées que les petites) ;
- l'agressivité (les cancers de score de Gleason ≥ 7 étant mieux détectés que les cancers de score ≤ 6) ;

⁵⁷ Cancer de la prostate cliniquement significatif : score de Gleason ≥ 7 (4+3) et/ou lésions $\geq 0,5$ cm³ en volume.

- la forme histologique (les tumeurs denses, c'est-à-dire composées uniquement de tissu tumoral, étant mieux visibles que les tumeurs infiltrantes, où les glandes tumorales se mélangent aux glandes normales).

De fait, les cancers de petit volume ($< 1 \text{ cm}^3$) et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter (Ahmed et al. 2017).

Dans une étude, le taux de détection par IRM-mp de CaP de petit volume ($0,5 - 1 \text{ cm}^3$) avec un score de Gleason ≤ 6 était de 82 %, tandis qu'il était de 85 % à volume égal pour les scores de Gleason ≥ 7 . Pour des CaP de volumes $> 1 \text{ cm}^3$, le taux de détection était de 84 % pour les scores de Gleason ≤ 6 , contre 87,8 % pour les Gleason ≥ 7 (Kim et al. 2014). L'IRM-mp prostatique est donc considéré comme un examen performant pour la détection des lésions dites significatives (Gleason ≥ 7 , longueur tumorale de 6 mm) (Renard Penna et al. 2015; Puech et al. 2012).

Dans une récente méta-analyse de l'organisation Cochrane, une comparaison de la détection du CaP entre IRM-mp et schéma biopsique modèle (> 20 prélèvements) dans un contexte de biopsies naïves ou de biopsies répétées a permis d'estimer une sensibilité et une spécificité groupée de l'IRM-mp respective de 91 % (IC 95 % : 83-95 %) et 37 % (IC 95 % : 29-46 %) pour les cancers de grade ISUP > 2 , et de 95 % (IC 95 % : 0,87-0,99) et 35 % (IC à 95 % : 26-46 %) pour les cancers de grade ISUP > 3 (Drost et al. 2019).

La réalisation d'IRM-mp en amont des biopsies prostatiques pour la recherche d'un CaP cliniquement significatif (Gleason ≥ 7 , longueur tumorale de 6 mm) a récemment été intégrée dans les recommandations de l'AFU (Figure 15 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et de l'AEU. Cet examen est ainsi recommandé pour orienter les biopsies : en cas d'IRM-mp positive, des biopsies ciblées sont en effet réalisées en plus des biopsies systématisées.

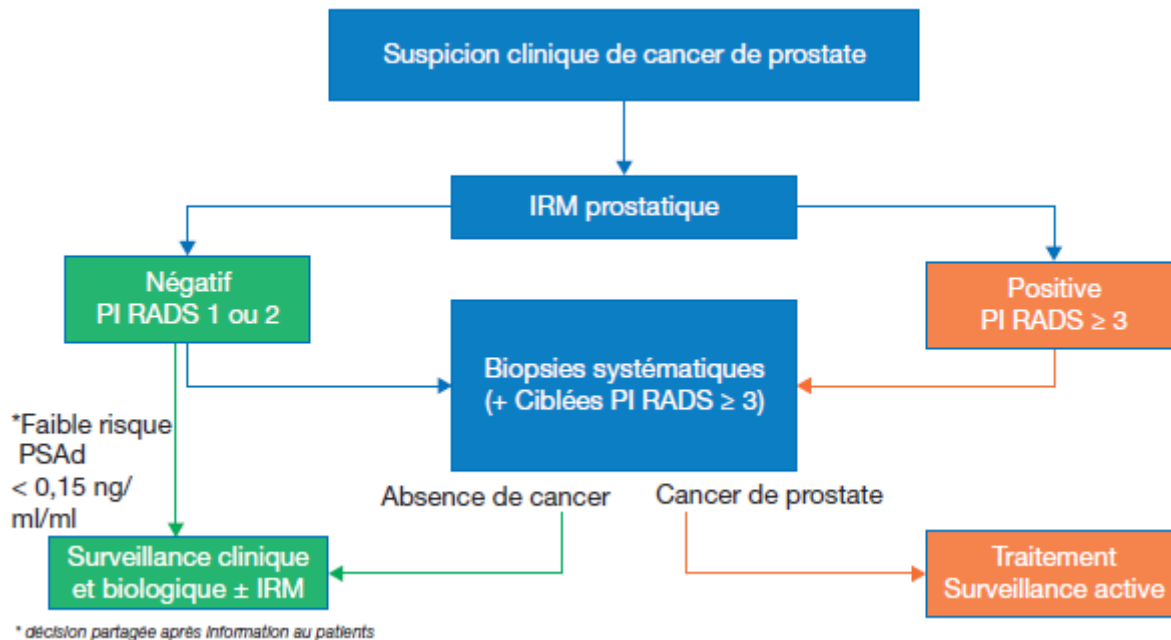


Figure 15 : Stratégie IRM-mp avant biopsie pour la recherche d'un cancer de la prostate significatif, d'après (Rozet et al. 2020)

Certains auteurs ont proposé d'utiliser l'IRM-mp pour décider de la réalisation des biopsies, impliquant qu'un résultat d'IRM-mp négative orienterait sur la non-nécessité de réaliser des biopsies et qu'un résultat d'IRM positive n'indiquerait que des biopsies ciblées (sans biopsies systématisées). Cette décision dépend de la VPN de l'examen, qui pour l'instant n'a été évaluée que pour des patients chez lesquels le risque de CaP cliniquement significatif était jugé suffisamment élevé pour justifier une biopsie. Or la VPN d'un test dépend

de la prévalence de la maladie dans une population (plus la prévalence augmente, plus la VPN diminue). En raison de sa faible spécificité, l'IRM-mp appliquée à des patients à très faible risque de CaP entraînerait une inflation de résultats faussement positifs et donc de biopsies inutiles. De fait, en l'état des connaissances actuelles, l'IRM-mp pré-biopsie ne doit pas être utilisée chez les patients qui n'ont pas d'indication de biopsies de la prostate sur la base de leurs antécédents familiaux et des données cliniques et biochimiques (Rouvière 2016; Puech et al. 2012; Mottet et al. 2020).

4.4.2.2.5.4 Conclusion

L'IRM-mp prostatique est une technique non invasive qui permet d'obtenir des informations précises sur le CaP, telles que la localisation, le volume, le nombre de foyers suspects, tout en donnant des informations sur l'agressivité tumorale. L'utilisation de ces informations pour cibler les prélèvements biopsiques permet une meilleure caractérisation du cancer. En effet, la réalisation, en plus de biopsies systématisées, de biopsies ciblées dans les zones de la prostate qui paraissent suspectes à l'IRM-mp, a permis d'augmenter la sensibilité de détection du CaP et notamment de ses formes agressives (audition du Pr. Rouvière du 3/11/2020, annexe p.254). Malgré tout, l'interprétation de l'IRM-mp reste difficile, les différentes séquences pouvant donner des résultats contradictoires et des lésions bénignes pouvant par ailleurs avoir un aspect proche de celui des cancers. De ce fait, il n'est généralement pas possible de caractériser les anomalies visibles comme formellement bénignes ou malignes. Un score de suspicion est donc attribué, dont la pertinence dépend beaucoup de l'expérience du radiologue (Rouvière 2016).

Le caractère radiologue-dépendant de l'interprétation des images, la difficulté de caractériser le caractère malin des lésions visualisées à l'IRM, la faible spécificité dans le diagnostic de CaP ne permet pas actuellement de considérer l'IRM-mp comme un examen suffisant au diagnostic de CaP mais comme un examen complémentaire à la réalisation de biopsies.

4.4.2.2.6 Imagerie : tomodensitométrie / tomographie par émissions de positons

4.4.2.2.6.1 Description

La tomodensimétrie (TDM) ou scanner permet de réaliser des images en coupes de certaines zones du corps grâce à des rayons X.

La tomographie par émission de positons (PET) est une autre méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (*positrons* en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

4.4.2.2.6.2 Faisabilité et contre-indications éventuelles de l'examen

La TDM et le PET-scan sont habituellement effectués au service de radiologie d'un hôpital ou dans un centre spécialisé, en consultation externe. En de rares occasions, le produit de contraste injecté peut causer une réaction d'intolérance ou d'allergie.

4.4.2.2.6.3 Performance de l'examen pour le diagnostic du CaP

La TDM ne permet pas une visualisation satisfaisante du CaP. En cas de CaP localisé, elle est actuellement supplantée par l'IRM (mais reste indiquée en cas de contre-indication absolue à l'IRM) (Renard-Penna et al. 2015). Sa rentabilité dans le bilan d'extension ganglionnaire est également très limitée ; il en est de même pour la détection des métastases osseuses ; elle reste utile pour détecter des métastases viscérales.

Le PET-scan utilisant le 18F-FDG (fluoro-déoxy-glucose) comme le marqueur métabolique a une mauvaise sensibilité pour détecter le CaP (Huchet et al. 2008). Des marqueurs tels que l'acétate ou la choline sembleraient prometteurs.

4.4.2.2.6.4 Conclusion

TDM et PET-scan ne sont pas recommandés dans le diagnostic initial du CaP.

4.5 Conclusions

Le GT MP recommande la désignation suivante de la maladie à inscrire en 1^{ère} colonne d'un tableau de MP portant sur le CaP en lien avec des expositions professionnelles aux pesticides, si celui-ci était créé : « **cancer de la prostate** ». Cette désignation inclut tout profil histologique et grade de sévérité du CaP. Par ailleurs, une localisation de CaP secondaire à un autre cancer n'est pas probable, il s'agit toujours de localisation primaire (exception faite de récurrence de CaP - auditions des Pr. Cussenot et Mongiat-Artus du 19/12/2019, p.279).

Actuellement, l'examen permettant d'affirmer un CaP est l'examen anatomopathologique des prélèvements de biopsies prostatiques. Celui-ci est réalisé après évaluations des résultats du TR et/ou du dosage de PSA total. L'IRM-mp est un examen optionnel complémentaire aux biopsies, qui permet d'augmenter la sensibilité de détection du CaP et notamment de ses formes agressives.

Le GT MP n'estime pas nécessaire d'introduire la nécessité de confirmation anatomopathologique dans la désignation de cette maladie en première colonne d'un éventuel tableau de maladies professionnelles, dans la mesure où :

- cet examen est réalisé en pratique pour affirmer un diagnostic de CaP, sauf cas exceptionnel (patient métastatique avec symptomatologie évocatrice d'un CaP) ;
- une évolution des pratiques diagnostiques du CaP est vraisemblable. Sans toutefois préjuger des recommandations que feront les sociétés savantes telles que l'AFU ou l'AEU à ce sujet, des outils ou des examens susceptibles d'avoir une place dans la stratégie diagnostique du CaP à l'avenir sont par exemple :
 - des calculateurs de risque intégrant notamment les facteurs individuels de risque du CaP, des résultats du TR, du dosage de PSA et le score PI-RADS. Des calculateurs, visant à améliorer l'évaluation du risque de survenue d'un CaP cliniquement significatifs, et ce sans avoir forcément recours aux biopsies, sont actuellement en cours de développement ou de validation ;
 - de nouveaux biomarqueurs sanguins (hors PSA), urinaires ou tissulaires.

5 Évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides incluant le chlordécone et le cancer de la prostate

5.1 Rappel méthodologique

La démarche proposée dans le guide méthodologique (Anses 2020b) pour évaluer l'existence d'une relation causale entre une exposition à une nuisance et une maladie est structurée en cinq étapes. La première étape « *Formulation de la question sur la relation causale étudiée* » permet de définir aussi précisément que possible le périmètre considéré, et en particulier la définition de la maladie et de la nuisance étudiée. Les deux étapes suivantes concernent l'évaluation du poids des preuves à partir des revues institutionnelles, des revues systématiques et des publications scientifiques originales couvrant l'ensemble des disciplines épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques (voir Figure 16). L'ensemble des preuves collectées à partir de ces trois étapes permettront de conclure sur l'existence d'une relation causale avérée, probable, possible ou non classable entre l'exposition et la maladie d'intérêt. La quatrième étape a pour objectif de regrouper les informations complémentaires d'intérêt (relations dose-réponse, secteurs d'activité et tâches à risque, marqueurs d'effet, etc.) retrouvées dans la littérature. La dernière étape synthétise les résultats des étapes précédentes afin d'établir une conclusion générale et de proposer des recommandations.

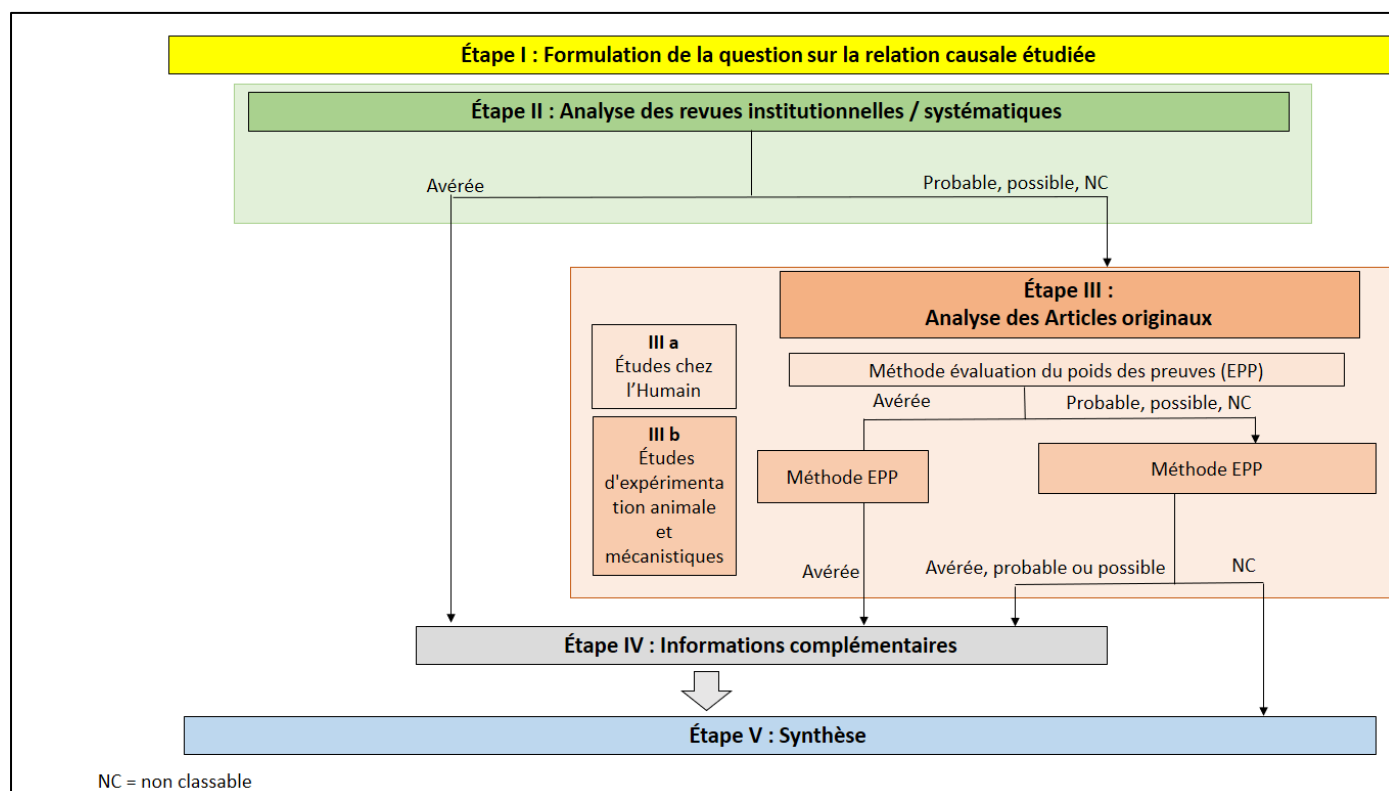


Figure 16 : Démarche en cinq étapes d'évaluation du poids des preuves (Source : Anses, 2020)

5.2 Étape I : Formulation de la question en lien avec la relation causale étudiée

Une revue préliminaire de la littérature portant sur les revues institutionnelles et les revues systématiques complétée des publications originales en épidémiologie depuis la date de la revue institutionnelle la plus récente a été menée (la mise à jour de l'expertise Inserm de 2019 (Inserm 2019) prend en compte les publications jusqu'à décembre 2018).

L'objectif est d'évaluer l'étendue du corpus de données épidémiologiques disponibles, de définir les critères pertinents à rechercher dans une revue de la littérature plus approfondie et de définir les PECOTS (Population(s), Exposition(s), Comparateur(s), Outcome(s)⁵⁸, Timing/durée/période d'exposition, Settings/contexte/lieu(x)/secteur(s)) à utiliser pour décrire la formulation de la question causale.

Les PECOTS retenus sont décrits dans le Tableau 33. Dans cette littérature, les populations étudiées étaient issues soit de la population des travailleurs (agricoles ou industriels), soit de la population générale, les expositions étudiées étaient les pesticides (substances ou familles), la maladie d'intérêt, « outcome », était le cancer de la prostate de manière générale ou la forme agressive. Les résultats de la revue préliminaire de la littérature ne sont pas présentés ici car ils ont été repris dans la revue de la littérature plus approfondie et sont donc détaillés dans les sections suivantes.

La question sur la relation causale étudiée a été formulée comme suit : l'Anses cherche à évaluer l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides en général, et en particulier au chlordécone, et le risque de survenue du cancer de la prostate.

Tableau 33 : Formulation de la question causale étudiée selon les PECOTS

Population	Générale ou travailleurs
Exposition	Expositions aux pesticides dont le chlordécone
Comparateurs	Absence d'exposition ou exposition faible
Outcomes (Evènements néfastes pour la santé)	Cancer de la prostate tout phénotype confondu
Timings (Durée d'exposition)	Exposition chronique
Setting of interest (Localisation d'intérêt)	Pas de restriction géographique

Dans la suite du chapitre, les résultats de l'analyse de la relation causale et les conclusions seront présentés séparément pour les pesticides en général et le chlordécone en particulier.

5.3 Étape II : Analyse des revues institutionnelles et systématiques

L'analyse des revues institutionnelles et/ou systématiques (Étape II) consiste à réaliser un inventaire des ressources documentaires de référence au niveau international concluant sur le niveau de preuves d'une relation causale entre l'exposition à la nuisance (ici les pesticides) et la maladie d'intérêt (le cancer de la prostate). Les rapports institutionnels représentent une source d'information précieuse car ils agrègent le plus souvent des études chez l'humain, chez l'animal et mécanistiques.

⁵⁸ Dans ce contexte, le terme « Outcome » désigne la maladie d'intérêt.

La méthode d'évaluation de la qualité des revues institutionnelles et systématiques privilégiée au moment de la réalisation de ce rapport est AMSTAR 2 (assessment of multiple systematic reviews) (Shea et al. 2017), version postérieure de R-AMSTAR (Kung et al. 2010), recommandée par le GT MER de l'Anses (Anses 2016a) et modifiée pour mieux s'adapter aux études observationnelles.

Pour l'évaluation de la qualité des méta-analyses, un outil de type checklist tel que MOOSE (Meta-analyses of observational studies in epidemiology) est utilisé (Stroup et al. 2000).

5.3.1 Revues institutionnelles : analyse de la validité et résultats

PESTICIDES

Une seule revue institutionnelle a été identifiée sur les effets sur la santé de l'exposition aux pesticides en général. Il s'agit de l'expertise collective Inserm, publiée en 2013 (Inserm 2013), avec une mise à jour datant de Mars 2019 (Inserm 2019) portant spécifiquement sur le risque de survenue de cancer de la prostate.

Conformément à la méthodologie, une analyse de la validité de cette expertise et de sa mise à jour a été réalisée à l'aide de la méthode AMSTAR 2. Cette analyse porte entre autres sur la stratégie de recherche bibliographique, la description des études incluses, le financement des études, sur les risques de biais et sur une éventuelle hétérogénéité entre les résultats.

Globalement, il a été conclu que cette expertise répond aux critères de qualité de la revue systématique tels qu'ils sont référencés dans la méthode AMSTAR 2. Toutefois, il est à noter l'absence de mentions importantes concernant la stratégie de recherche bibliographique. En effet, le choix des mots clés utilisés dans la recherche bibliographique, la méthode de sélection (inclusion et exclusion) des publications et la mention d'une sélection par deux experts ne sont pas indiqués dans le texte du rapport.

Afin de vérifier que les principales publications figurent bien dans l'expertise de 2013 ou sa mise à jour en 2019, une recherche à partir du moteur de recherche Pubmed a été réalisée avec les mots-clés suivants : « pesticides » et « prostate cancer » sans restriction de date. Au total, 447 publications scientifiques ont été retrouvées. A l'exception de 10 publications trop récentes pour être incluses, les publications pertinentes au regard des objectifs de l'expertise Inserm ont bien été prises en compte.

En conclusion, l'expertise collective de l'Inserm de 2013 et sa mise à jour en 2019 sont considérées comme pouvant être utilisées en tant que revue institutionnelle pour évaluer la relation causale entre l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, et le risque de survenue de cancer de la prostate.

En termes de résultats, l'expertise collective Inserm publiée en 2013 présente des données scientifiques issues des études épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques concernant les effets des pesticides sur la santé. Concernant plus spécifiquement le cancer de la prostate, l'expertise s'appuie sur de « nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses qui ont souligné la présence d'un excès de risque de survenue du cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 %, chez les populations rurales ou agricoles et entre 12 à 28 % lorsque sont considérés plus spécifiquement les utilisateurs de pesticides en milieu professionnel ou chez les employés d'usines de production de pesticides ». L'expertise s'appuie notamment sur les résultats de la cohorte prospective Agricultural Health Study (AHS) aux États-Unis (composée de 89 000 agriculteurs et leurs conjoints dans les États de l'Iowa et de Caroline du Nord) qui montre « la présence d'un 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 %) ». Des résultats concordants ont été retrouvés dans plusieurs études cas-témoins conduites dans différents pays.

C'est ainsi qu'à partir des données disponibles en 2013, l'expertise collective Inserm 2013 avait conclu à la « **présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides, sans distinction de familles chimiques ou de substances actives, chez les agriculteurs, chez les applicateurs de pesticides et chez les ouvriers de l'industrie de production de pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate** »⁵⁹.

Les résultats de la mise à jour de l'expertise collective 2013 publiés en 2019 confirment, en prenant en compte les résultats de nouvelles études épidémiologiques, « *que les populations résidentes en milieu rural ou exerçant une activité professionnelle dans le secteur agricole sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que la population générale* ». Ces résultats sont notamment issus de la cohorte française AGRICAN, composée de 180 000 agriculteurs inclus sur la période 2005 à 2007 dans 11 départements français (<http://cancerspreventions.fr/projet/agrican/>). Il est cependant, toujours difficile d'identifier l'implication de catégories de pesticides selon leurs cibles (insecticides, fongicides, herbicides...), leurs familles chimiques d'appartenance ou plus spécifiquement de substances actives.

Toutefois, les nouvelles études portant sur les **organophosphorés**, incluses dans la mise à jour en 2019, confirment leur implication dans la survenue du cancer de la prostate, déjà suggérée lors de l'expertise collective 2013, en particulier pour les insecticides coumaphos et fonofos chez les sujets déclarant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, et terbufos et malathion, uniquement chez les sujets porteurs d'une forme agressive de la maladie au diagnostic. Des associations avec le cancer de la prostate ont aussi été observées avec des **pesticides organochlorés**, le **chlordécone**, le DDT - ou le DDE, son principal métabolite et le trans-nonachlore, qui ont été les plus largement étudiés, notamment sur le plan mécanistique. **Mais de nombreuses substances actives, pour lesquelles il existe des données mécanistiques pouvant suggérer une implication dans le cancer de la prostate, n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques.**

La grande majorité des travaux étudiant les mécanismes d'action liés au cancer de la prostate ont été réalisés « *sur des insecticides organochlorés, la plupart retirés du marché en France mais qui sont toujours persistants dans l'environnement. Ces études montrent que le β -HCH et le DDT/DDE présentent notamment des capacités à interagir sur la régulation hormonale de la prostate, ce qui rend biologiquement plausible les associations observées dans les études épidémiologiques entre ces substances et la survenue du cancer de la prostate.*

Pour quelques substances actives moins persistantes (paraquat, glyphosate, cyperméthrine, 2,4-D, atrazine benomyl, vinclozoline, prochloraz, chlorpyrifos-méthyl et les fongicides cyprodinil, fenhexamid, fludioxonil), pour lesquelles les études épidémiologiques n'ont pas montré d'association avec le cancer de la prostate ou n'ont pas fait encore l'objet d'études épidémiologiques, il existe toutefois des données mécanistiques compatibles ou suggérant une implication dans le développement du cancer de la prostate. »

Le 9 mai 2019, le Dr Luc Mutigner, expert au sein de l'expertise collective de l'Inserm en lien avec les pesticides et M. Laurent Fleury en charge des expertises collectives de l'Inserm, ont été auditionnés par le GT MP dans le cadre de la sortie de la mise à jour du chapitre « Exposition aux pesticides et au chlordécone – Risque de survenue d'un cancer de la prostate » le 1^{er} mars 2019 (annexe p.291). Ils ont présenté les grandes étapes méthodologiques des expertises collectives telles qu'elles sont réalisées à l'Inserm et ont rappelé les éléments synthétisés dans l'expertise de 2013 et ceux de la mise à jour de 2019. Le Dr Mutigner a exposé les connaissances générales sur la maladie et explicité les niveaux de preuves retenus. Le Tableau

⁵⁹ Dans ce chapitre, les éléments en italique sont des citations extraites du rapport d'expertise collective Inserm 2019.

34 synthétise les conclusions actuelles concernant les niveaux de preuves, pour l'ensemble des pesticides et pour ceux qui ont pu être examinés individuellement.

Tableau 34 : Niveaux de preuves définis par l'expertise collective Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019, pour la présomption d'un lien avec la survenue d'un cancer de la prostate

Exposition		Population	Présomption
Pesticides (sans distinction)		Agriculteurs	Forte
		Applicateurs	Forte
		Ouvriers de l'industrie de fabrication	Forte
Organochlorés	Chlordécone	Population générale	Forte
	Dieldrine	Population générale	Faible
	β -HCH	Population générale	Faible
	Chlordane	Population générale	Faible
	DDT/DDE*	Population générale	Faible
Organophosphorés	Coumaphos	Agriculteurs (<i>Antcd Fam</i>)	Moyenne
	Fonofos	Agriculteurs (<i>Antcd Fam</i>)	Moyenne
	Malathion*	Agriculteurs (Forme Agr)	Faible
	Terbufos*	Agriculteurs (Forme Agr)	Faible
	Diazinon*	Agriculteurs (Forme Agr)	Faible
Carbamates/thio/dithio	Butylate	Agriculteurs	Moyenne
	Carbofuran	Agriculteurs (<i>Antcd Fam</i>)	Moyenne
Pyréthrinoides	Perméthrine	Agriculteurs (<i>Antcd Fam</i>)	Moyenne

Antcd Fam : antécédents familiaux au 1er degré de cancer de la prostate

Forme Agr : forme agressive de la maladie au diagnostic

* Mise à jour 2019

Enfin, il est indiqué en conclusion de cette expertise une importante **hétérogénéité entre les résultats des études par activité ou tâche potentiellement exposantes aux pesticides**. Cette hétérogénéité pourrait provenir des différences entre les pays et régions du monde relatives aux pratiques et modalités d'emploi des pesticides en fonction des cultures et des élevages considérés.

Une description détaillée de l'expertise collective Inserm 2013 et de sa mise à jour en 2019 est présentée en annexe p.262.

CHLORDÉCONE

Concernant l'étude du lien causal entre l'exposition au chlordécone et les effets sur la santé, plusieurs revues institutionnelles ont été identifiées. La conclusion de chacune de ces revues est synthétisée dans le Tableau 35.

Tableau 35 : Revues institutionnelles sur l'exposition au chlordécone et ses effets sur la santé

Revue institutionnelle	Dénomination de l'exposition	Conclusion générale
CIRC, 1987 (CIRC 1987)	Chlordécone (Kepone®)	Catégorie 2B, niveau de preuve inadéquat chez l'homme et suffisant chez l'animal
US EPA, 2009 (US EPA 2009)	Chlordécone (Kepone®)	Cancérogène vraisemblable pour l'humain quelle que soit les voies d'exposition
Expertise collective Inserm, 2013 (Inserm 2013)	Chlordécone (Kepone®)	Présomption forte d'un lien en population générale avec le cancer de la prostate
NIOSH, 2016 ⁶⁰	Kepone®, chlordécone et tous les synonymes	Képone est un cancérogène potentiel pour l'humain
NTP, 2016 (NTP 2016)	Chlordécone	Le chlordécone et le Mirex peuvent être raisonnablement anticipés comme cancérogènes pour l'Homme
Expertise collective Inserm, mise à jour 2019 (Inserm 2019)	Chlordécone (Kepone®)	La relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate est vraisemblable
ATSDR, 2020 (ATSDR 2020)	Chlordécone (Kepone®)	Relation causale entre le chlordécone et le cancer de la prostate non évaluée

Les revues les plus anciennes (avant 2013) n'ont pas été retenues pour l'analyse de la validité car leurs résultats ont été pour la plupart repris dans les revues les plus récentes. Par conséquent, l'analyse de la validité a été réalisée pour les revues suivantes : l'expertise collective de l'Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019, l'ATSDR de 2020 (en cours de consultation publique au moment de l'analyse des données), le NTP de 2016 et le NIOSH de 2016. La validité de ces quatre expertises a été analysée selon la méthode AMSTAR 2. Les résultats détaillés de ces analyses sont reportés en annexe p.263.

Il ressort de cette analyse que le NTP 2016 et le NIOSH 2016 ne répondent à aucun des critères de validité de la revue systématique indiqués dans AMSTAR 2, que ce soit pour la stratégie de recherche bibliographique, l'évaluation des risques de biais ou les conflits d'intérêt. De plus, ces deux revues institutionnelles, ainsi que celle de l'ATSDR 2020, ne traitent pas du cancer de la prostate. Ainsi, seules l'expertise Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019 répondent aux critères de la revue systématique et à la question posée en analysant le lien entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate. Par conséquent, cette expertise est utilisée pour étudier le lien causal entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate.

L'expertise collective Inserm 2013 a conclu qu'« *il existait une **présomption forte d'un lien entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate*** ». Cette évaluation est

⁶⁰ <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0365.html>.

fondée sur les résultats de l'étude cas-témoins en population générale Karuprostate (L. Multigner et al. 2010) et (Emeville et al. 2015) réalisée en Guadeloupe au cours de la période 2004 à 2007. Les 623 cas inclus dans cette étude sont atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie. Les 671 témoins ont un TR normal, un dosage de PSA < 75ème percentile des américains d'origine africaine de même âge et n'ont pas de signe clinique de cancer de la prostate. Le risque de cancer de la prostate augmente significativement avec la concentration sanguine de chlordécone (OR = 1.77; IC 95 %⁶¹, 1.21 - 2.58 pour le plus haut quartile des valeurs supérieures à la limite de détection⁶², p tendance⁶³=0.002). L'association est notamment plus marquée en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate (OR = 3.00; 95 % IC, 1.12 – 8.07 pour le plus haut quartile des valeurs supérieures à la limite de détection, p-interaction⁶⁴ ≤0.001). L'association est modulée par certains polymorphismes du gène codant la chlordécone réductase, enzyme impliquée dans le métabolisme du chlordécone. Les données initiales de l'étude ont été analysées de nouveau en 2015 par Emeville *et al.* après reconsidération des performances analytiques de la mesure de l'exposition. L'analyse a été ajustée sur l'imprégnation par deux types d'organochlorés, le DDE et les PCB. L'association entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate n'est pas modifiée par la diminution de la limite de détection (LD) (la nouvelle LD pour les concentrations de chlordécone dans le sang étant égales à 0,06 µg. L⁻¹, au lieu de 0,25 µg.L⁻¹ dans l'étude précédente) : OR = 1.65 ; IC 95 %, 1.09 – 2.48 pour le plus haut quartile des valeurs supérieures à la limite de détection, p tendance ≤ 0.01).

Dans le cadre de l'audition des Pr. Cussenot et Mongiat-Artus, le 19 décembre 2019, en vue d'obtenir des informations sur les pratiques diagnostiques du cancer de la prostate (annexe p.279), le Pr. Cussenot a suggéré l'existence d'un biais de sélection concernant les témoins de l'étude Karuprostate. Cette hypothèse repose sur une possible corrélation négative entre les taux de PSA et l'exposition aux organochlorés dont le chlordécone fait partie (Wong et al. 2015). Les témoins exposés auraient des taux de PSA diminués par rapport à ceux non exposés. Selon cette hypothèse, les témoins de cette étude étant sélectionnés en partie sur la base de taux de PSA inférieurs à un certain seuil⁶⁵, cette corrélation négative entre l'exposition au chlordécone et les taux de PSA entraînerait un mauvais classement de certains sujets exposés dans le groupe témoin, alors qu'ils auraient dû être considérés comme des cas. Cette possible erreur de classement entre les cas et les témoins, liée à l'exposition, pourraient alors modifier les résultats d'association entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate (plus de détails en annexe p.316).

M. Luc Multigner, principal investigateur de l'étude Karuprostate a été auditionné une seconde fois le vendredi 4 décembre 2020 pour échanger sur ce possible biais. Dans le cadre de la préparation de cette audition, il a réalisé une analyse de corrélation entre les concentrations de chlordécone et les taux de PSA

⁶¹ IC : Intervalle de confiance.

⁶² La limite de détection correspond à la concentration minimale à laquelle le chlordécone peut être détecté par la méthode analytique employée.

⁶³ Résultat du test statistique évaluant un effet dose-réponse linéaire.

⁶⁴ Résultat du test statistique évaluant une modification - ici une augmentation - de l'effet du chlordécone par les antécédents familiaux.

⁶⁵ *Annexe de Multigner et al, 2010 :*

Additional inclusion criteria for controls were normal findings upon digital rectal examination and total plasma PSA concentration no higher than the 75th percentile when plotted against age group for African American men without clinical evidence of prostate cancer (Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: N Engl J Med 335:304-310, 1996). The cutoff points used were: < 1.1 ng/ml (< 50 years of age), < 2.3 ng/ml (50 to 59 years), < 3.5 ng/ml (60 to 69 years), and < 4.9 ng/ml (> 70 years)."

à partir des données de l'étude. Les résultats sont décrits dans l'annexe p. 321 et montrent qu'il n'existe pas de corrélation parmi les sujets de l'étude, cas et/ou témoins.

Cette hypothèse théorique n'est donc pas confirmée par les données observationnelles de l'étude Karuprostate.

La conclusion de l'expertise Inserm repose également sur les principales études expérimentales portant sur les modes d'action biologique du chlordécone. En effet, « *une analyse détaillée a été réalisée sur l'ensemble des données toxicologiques et mécanistiques existantes sur le chlordécone ainsi que ses relations avec les mécanismes de la cancérogenèse, notamment prostatique. Elle soutient le rôle du chlordécone comme promoteur tumoral et sa capacité à intervenir dans les processus qui favorisent le développement tumoral. Cela rend biologiquement plausible les associations observées entre le chlordécone et le cancer de la prostate, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus pour les organochlorés* » mentionnés dans le paragraphe précédent.

« En accord avec les conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013 et à la lumière des données scientifiques existantes à ce jour, son actualisation en 2019 conclut que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate est vraisemblable », d'après la mise à jour de 2019.

CONCLUSION DE L'EXAMEN DES REVUES INSTITUTIONNELLES

Dans la littérature analysée dans l'expertise collective Inserm, un excès de risque de cancer de la prostate est mis en évidence de façon constante chez les travailleurs exposés aux pesticides, principalement chez les populations résidantes en milieu rural ou exerçant une activité professionnelle dans le secteur agricole. Les résultats par substance active étant cependant hétérogènes, il n'est pas possible de conclure, à ce stade, à une relation causale avérée entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de cancer de la prostate.

Concernant l'exposition au chlordécone, l'examen des revues institutionnelles suggère fortement un lien de causalité, avec des données épidémiologiques et mécanistiques cohérentes, sans pouvoir conclure à une relation causale avérée car il n'existe qu'une seule étude épidémiologique analysant ce lien.

L'examen des revues institutionnelles amène donc à conclure à une relation causale probable entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier. Par conséquent, selon la méthodologie suivie, l'analyse de la littérature a été poursuivie en se focalisant sur les revues systématiques et les méta-analyses les plus récentes.

5.3.2 Revues systématiques et méta-analyses : analyse de la validité et résultats

Les revues systématiques et méta-analyses chez l'humain ont été recherchées sur Pubmed et Scopus à partir de décembre 2018, date de fin de recherche des publications du rapport institutionnel le plus récent et jugé valide, c'est-à-dire l'expertise collective de l'Inserm 2019. Les équations de recherche de la littérature scientifique utilisées sont référencées en annexe p. 265.

La recherche de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse portant sur les expositions professionnelles, incluant les pesticides et le cancer de la prostate (Krstev and Knutsson 2019) et une revue systématique portant sur l'impact du chlordécone sur la santé humaine aux Antilles françaises (Maudouit and Rochoy 2019).

PESTICIDES

Le détail de l'analyse de la validité de la méta-analyse Krstev et *al.* 2019 réalisée à l'aide de la checklist MOOSE, est reporté en annexe p. 267.

Globalement, cette méta-analyse est jugée de bonne qualité, car tous les éléments de la stratégie de recherche ont été rapportés, et la méthodologie d'évaluation de la qualité et de l'hétérogénéité des études ainsi que l'attention portée aux hypothèses concurrentes et aux sources de financement des études sont pertinentes. La méta-analyse inclut 17 études publiées jusqu'en 2015.

En résumé, les résultats suggèrent une augmentation modérée de risque de cancer de la prostate chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux non exposés (métaRR = 1.15, IC 95 % = 1.01-1.32; $I^2 = 84$ %), avec une hétérogénéité entre les études incluses assez forte, hétérogénéité possiblement expliquée par un mélange d'études d'incidence, de mortalité, de cohortes et d'études cas-témoins. L'analyse réalisée spécifiquement sur les organochlorés montre un résultat similaire (métaRR = 1.08, IC 95 % = 1.03-1.14; $I^2 = 0$ %) avec un I^2 nul (pas d'hétérogénéité).

CHLORDÉCONE

L'analyse détaillée de la validité de la revue systématique sur le chlordécone Maudouit et *al.* 2019, réalisée à l'aide d'AMSTAR 2, est présentée en annexe p.269.

La revue systématique de Maudouit et *al.* n'est pas jugée pertinente dans le cadre de cette évaluation. En effet, la période de recherche s'arrêtant en 2017, elle porte sur la même période que celle de l'expertise collective Inserm actualisée en 2019. Cette revue systématique n'apporte donc pas de nouvelles études par rapport à l'expertise Inserm.

En conclusion, une seule méta-analyse postérieure à l'expertise Inserm a été identifiée. Cette méta-analyse confirme une augmentation de risque de cancer de la prostate chez les sujets exposés aux pesticides, avec cependant une forte hétérogénéité entre les études.

5.3.3 Niveau de preuve à l'issue de l'étape II

PESTICIDES

L'expertise collective de l'Inserm 2013 actualisée en 2019 est la revue institutionnelle qui a été retenue pour évaluer l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer de la prostate. Les conclusions de cette expertise font état d'une **forte présomption de lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer de la prostate**. Il est toutefois indiqué en conclusion de cette expertise une importante **hétérogénéité entre les résultats des études par activité ou tâche potentiellement exposantes aux pesticides**. Cette hétérogénéité pourrait provenir des différences entre les pays et régions du monde relatives aux pratiques et modalités d'emploi des pesticides en fonction des cultures et des élevages considérés. Par conséquent, cette hétérogénéité semble inévitable et reflète une réalité davantage qu'une limite à surmonter. La seule méta-analyse postérieure à cette expertise ne remet

⁶⁶ La statistique I^2 est une estimation de l'hétérogénéité des résultats des études. Plus elle est grande, plus les études sont hétérogènes, ce qui peut compliquer l'interprétation du méta-RR.

pas en cause ces conclusions, avec un méta-RR significatif de faible amplitude associé à l'exposition professionnelle aux pesticides et une forte hétérogénéité entre les études incluses.

L'évaluation précise de l'exposition aux pesticides, que ce soit globalement ou par type de culture, est difficile dans les études épidémiologiques et cela d'autant plus que les expositions sont multiples et remontent parfois à plusieurs dizaines d'années. Cette évaluation imprécise de l'exposition aux pesticides, peut entraîner d'une part, de faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées dus à un effet de « dilution »⁶⁷, d'autre part, la difficulté à mettre en évidence des relations dose-réponse permettant de renforcer l'existence d'un lien de causalité. En effet, les relations dose-réponse rapportées dans la littérature sont plutôt hétérogènes, du fait en particulier de la différence de nature et de définitions des expositions professionnelles entre les études (pour plus de détails, voir chapitre 5.7).

Les faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées conduisent les scientifiques auditionnés (Pierre Lebailly, auditionné le 12 novembre 2020, annexe p. 285) ou de l'expertise collective à **l'impossibilité d'exclure totalement un biais de confusion résiduel lié à d'autres facteurs de risque présents dans l'environnement agricole** et impliqués dans la survenue du cancer de la prostate constatée en milieu rural et dans le secteur agricole. Néanmoins, à ce jour, l'état des connaissances **ne permet pas d'identifier des facteurs de risque présents dans le milieu rural pour le cancer de la prostate autres que ceux déjà pris en compte comme facteurs d'ajustement dans les études épidémiologiques.**

La méta-analyse de Krstev et *al.* 2019 a également retrouvé des associations significatives avec d'autres facteurs de risque professionnels tels que l'exposition au chrome, le travail posté et l'activité physique. Toutefois ces résultats n'apportent pas d'hypothèses concurrentes plausibles pouvant expliquer l'excès de risque de cancer de la prostate observé chez les agriculteurs. En effet, **l'activité physique au travail** semble être un facteur qui au contraire atténuerait la mesure de l'association chez les agriculteurs, étant donné qu'il semble protecteur vis-à-vis de ce cancer. Les expositions au **chrome** et le **travail posté** ne sont pas très répandus chez les agriculteurs qui peuvent être amenés à travailler de nuit pendant les périodes de vêlage et les récoltes de céréales mais seulement quelques jours dans l'année. L'étude de cohorte canadienne CanCHEC (Kachuri et al. 2017), identifiée dans l'expertise Inserm 2019, ne propose pas d'autres hypothèses alternatives que le **comportement lié au dépistage**⁶⁸ - hypothèse qui n'est pas vérifiable en l'état des données disponibles - et une prédisposition génétique - peu plausible en l'espèce. Enfin, la culture de prairies est associée à un excès de risque de cancer de la prostate (Lemarchand et al. 2016), culture pour laquelle les pesticides sont peu utilisés, ce qui pourrait suggérer l'existence d'autres facteurs de risque. La recherche d'autres facteurs de risque est d'autant plus difficile que les agriculteurs ont globalement un mode de vie plus sain que celui de la population générale et sont donc globalement en meilleure santé que la population générale.

Par conséquent, plusieurs éléments (hétérogénéité dans les résultats, faibles ordres de grandeur des risques, impossibilité d'exclure formellement l'implication d'autres facteurs de risque, peu de relations dose-réponse publiées) conduisent à rester prudent quant à la confirmation immédiate d'un lien causal avéré entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer de la prostate. Des études (épidémiologiques, expérimentales et animales) supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'implication des

⁶⁷ Les erreurs de classement non différentielles, *i.e.* affectant les deux groupes (malades *versus* non malades, exposés *versus* non exposés) de façon identique dans une étude épidémiologique, tendent à sous-estimer la force de l'association.

⁶⁸ D'après certaines études non citées ici, les hommes âgés, de catégories socio-professionnelles supérieures, avec des antécédents familiaux de cancer de la prostate et mariés seraient plus susceptibles de se faire dépister que d'autres hommes.

différentes familles de pesticides ou substances dans la cancérogénèse de la prostate. Toutefois, une augmentation significative du risque de cancer de la prostate est observée de façon constante dans de nombreuses études chez les agriculteurs, ainsi que chez les travailleurs de la production de pesticides. Il existe, par ailleurs, des données expérimentales chez l'animal et *in vitro* qui suggèrent une plausibilité biologique du processus de cancérogénèse de la prostate associée à certains pesticides.

En conclusion, la relation causale entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate est jugée probable au vu des données provenant de revues institutionnelles et systématiques qui sont disponibles à ce jour.

CHLORDÉCONE

En ce qui concerne le chlordécone, il n'existe pas de preuve épidémiologique supplémentaire par rapport à l'expertise collective Inserm de 2013 et 2019. **En conclusion, l'existence d'une relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de cancer de la prostate est par conséquent considérée comme probable.** Cette conclusion repose sur l'expertise collective Inserm de 2013 et 2019 qui se base sur la seule étude épidémiologique Karuprostate dont le résultat montre une association et une relation dose-réponse significatives et positives, confortées par des études toxicologiques et mécanistiques qui viennent soutenir l'existence de plusieurs mécanismes pouvant concourir principalement à la promotion du cancer de la prostate.

5.4 Étape IIIa : Analyse des publications originales chez l'humain depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019

L'analyse des publications originales (Étape III) permet :

- de mettre à jour l'ensemble des données si l'analyse des revues institutionnelles et systématiques n'a pas permis de conclure à une relation causale avérée,
- et de collecter des données complémentaires en vue de l'étape IV.

5.4.1 Identification des publications originales depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019

Les publications originales ont été recherchées sur Pubmed et Scopus à partir de décembre 2018, date de fin de recherche des publications du rapport institutionnel le plus récent et jugé valide, c'est-à-dire l'expertise collective de l'Inserm 2019. Les équations de recherche utilisées sont référencées en annexe p.265. La recherche des publications originales a permis d'identifier sept publications originales étudiant l'association entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides chez l'humain : cinq études de cohorte dont trois analyses au sein de la cohorte AHS et deux études cas-témoins, l'une en population des travailleurs agricoles et l'autre en population générale. Cette recherche a également permis d'identifier deux études portant spécifiquement sur le chlordécone : une étude prospective chez les cas de l'étude Karuprostate et une étude de cohorte chez les travailleurs agricoles de la banane.

5.4.2 Analyse de la validité des publications originales épidémiologiques

Compte tenu du calendrier contraint pour le rendu de ces travaux, le choix de la méthode d'évaluation du poids des preuves épidémiologiques s'est porté sur la méthode New Ottawa Scale (NOS)⁶⁹ de type checklist, plus rapide à mettre en œuvre qu'une méthode de type OHAT (Rooney et al. 2014) mais toutefois plus standardisée qu'une méthode narrative.

La méthode NOS présente deux listes de points méthodologiques importants à vérifier qui permettent de calculer un score final évaluant la qualité des études de cohorte et cas-témoins (annexes p. 271 et p.272). Cet outil sert de premier filtre permettant d'exclure les études de mauvaise qualité ou celles qui sont complètement hors du champ de l'expertise. L'analyse qualitative réalisée par les experts, après lecture du texte intégral, est alors essentielle pour considérer les conclusions de la publication au regard des objectifs de l'expertise.

Après analyse des neuf publications à l'aide de la méthode NOS, il ressort que la majorité des études est de qualité satisfaisante.

Néanmoins, la publication de Martinez-Gonzalez et al. (Martinez-Gonzalez et al. 2020) rapportant les résultats d'une étude sur des facteurs génétiques du cancer de la prostate et leur interaction avec des facteurs environnementaux, est exclue en raison de différentes limites méthodologiques, telles que l'absence de clarté concernant l'ajustement sur l'âge, qui est pourtant associé au statut cas-témoins. Par conséquent, cette étude n'est pas retenue pour évaluer le poids des preuves à l'étape IIIa. De plus, l'analyse des rôles des variants génétiques dans le risque de survenue du cancer de la prostate ne fait pas partie du champ d'expertise de cette analyse du lien causal.

L'étude Etheridge et al. (Etheridge et al. 2019) est également exclue du corpus de données pour évaluer le poids des preuves de la relation causale car l'analyse porte sur la survie d'anciens combattants sous traitement par suppression androgénique exposés à l'agent orange par rapport à ceux non exposés à cet agent. Elle s'écarte donc des PECOTS fixés pour analyser le lien causal entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate. Toutefois, cette étude permet d'expliquer certains aspects mécanistiques et est donc gardée en tant qu'information complémentaire (Étape IV).

Les publications originales épidémiologiques depuis l'expertise Inserm 2019, qui sont finalement retenues après analyse de leur validité et de leur pertinence, sont détaillées dans le Tableau 36.

⁶⁹ http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Tableau 36 : Description des publications originales en épidémiologie depuis l'expertise Inserm 2019, retenues pour l'évaluation du poids des preuves à l'issue de l'étape IIIa

Auteurs, date	Type d'étude	Population (pays, âge, effectifs)	Désignation de la maladie	Exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Adler et al. 2019	Cas-témoins	Ghana, 50-74 ans n=1713 (749 cas et 964 témoins) Travailleurs agricoles	Cancer de la prostate (global ou agressif = score de Gleason ≥ 7)	Profession agricole (questionnaire puis codage des métiers)	OR [IC95%] = 1,0 [0,6-2,0] OR [IC95%] = 0,8 [0,3-1,9] (parmi les cancers de la prostate agressifs)	Année de naissance; éducation; statut tabagique; région de naissance et couverture d'assurance maladie
Brureau et al. 2019	Prospective chez cas incidents	Guadeloupe, Age moyen [IQR] : 63,7 [58,5-67,9] ans, n=326, Population générale	Récidive biochimique après chirurgie (BCR) du cancer de la prostate	DDE, PCB, chlordécone (mesure dans le plasma; évalué en quartiles)	OR [IC 95%] = 0,55 [0,29-1,06] OR [IC 95%] = 0,93 [0,49-1,76] pour le quartile le plus élevé de DDE et PCB respectivement HRajusté [IC à 95%] = 2,51 [1,39-4,56], p tendance=0,002 pour le chlordécone	IMC; histoire familiale sur CaP; score de Gleason; stade pathologique; marge chirurgicale; densité de la tumeur
Lerro et al. 2019	Cohorte	AHS : USA (Iowa et Caroline du Nord), Age ≥ 15 ans, n=51165 applicateurs privés de pesticides dont 3169 ayant un cancer de prostate et 4708 applicateurs commerciaux dont 149 ayant un cancer de la prostate. Travailleurs agricoles	Plusieurs sites de cancer dont la prostate	Applicateurs privés de pesticides majoritairement agriculteur et applicateurs commerciaux (questionnaire)	SIR [IC 95%] = 1,15 [1,11-1,19] SIR [IC 95%] = 1,02 [0,86-1,19] pour applicateurs privés et commerciaux respectivement.	Age, année et race
Pardo et al. 2020	Cohorte	AHS : USA (Iowa et Caroline du Nord), Age ≥ 15 ans, n=20 923 applicateurs privés de pesticide dont 883 cancers de la prostate, Travailleurs agricoles	Cancer de la prostate agressif (stade éloigné, grade peu différencié, score de Gleason ≥ 7 ou cancer de la prostate mortel)	Herbicides, insecticides, nématicides et autres (questionnaire)	HR [IC 95%] = 1,37 [1,04-1,80] chez les applicateurs de diméthoate HR [IC 95%] = 0,68 [0,48-0,95] chez les applicateurs de triclopyr	Année de naissance, Etat, histoire familiale du CaP, race et statut tabagique
Shrestha et al. 2019	Cohorte	AHS : USA (Iowa et Caroline du Nord), Age ≥ 15 ans, n=51502 applicateurs privés de pesticides, Travailleurs agricoles	Mortalité toute cause et spécifique dont cancer de la prostate (tumeur maligne de la prostate C61 du code CIM-10)	Applicateurs privés de pesticides (majoritairement agriculteurs) et applicateurs commerciaux (questionnaire)	SMR [IC 95%] = 0,97 [0,86-1,08] CMR [IC 95%] = 1,34 [1,19-1,49]	Age, année calendaire, race et État

Auteurs, date	Type d'étude	Population (pays, âge, effectifs)	Désignation de la maladie	Exposition	Résultats	Variables d'ajustement
Sritharan et al. 2019	Cohorte	Canada (Ontario), Age moyen : 37,4 ans, n= 1 231 177 dont 34997 cancers de la prostate, Population générale	Cancer de la prostate	Travailleurs agricoles et gestionnaires d'exploitation agricole (BDD ODSS puis codage métier)	HR [IC 95%] = 0,68 [0,63;0,74] dans le groupe « agriculture, horticulture et élevage » HR [IC 95%] =1,72 [1,43;2,07] chez les travailleurs agricoles/gestionnaire	Age et année calendaire
Luce et al. 2019	Cohorte	Guadeloupe et Martinique, Age moyen ± ET : 60,1 ± 0,1 ans, n=11 112 exploitants et salariés Travailleurs agricoles	Mortalité par cancer de la prostate	Travailleurs des plantations de bananes en activité entre 1973 et 1993	SMR = 1,00 [0,89-1,13] dans toute la cohorte SMR = 1,10 [0,87-1,36] chez les salariés agricoles	Age et période calendaire

CaP : Cancer de la prostate ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; IQR : interquartile range ; OR : odds-ratio ; IC : intervalle de confiance ; HR : hazard ratio ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; SMR ; ratio de mortalité standardisé ; CMR : ratio de mortalité causale ; BDD : base de données ; ODSS : Occupational Disease Surveillance System ; en rouge : associations significatives et positives ; en vert : associations significatives et inverses ; en noir : associations non significatives ; PSA : « Prostate Specific Antigen » soit antigène spécifique de la prostate.

5.4.3 Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIa

PESTICIDES :

Les résultats des études les plus récentes confirment le niveau de preuve probable établi à l'étape II. Les résultats de la cohorte AHS (Pardo et al. 2020) montrent des associations par substance qui ne sont pas toutes convergentes.

Une association significative et positive chez les applicateurs de diméthoate (HR [IC 95 %] = 1,37 [1,04-1,80]) et une association significative et inverse chez les applicateurs de triclopyr (HR [IC 95 %] = 0,68 [0,48-0,95]). Toutefois, plusieurs limites sont identifiées dans cette étude : i) une évaluation très sommaire de l'exposition, ii) pas d'information sur la durée d'exposition, iii) les pesticides considérés sont d'utilisation assez récente (5 à 15 ans), ce qui peut expliquer l'impossibilité de conclure s'agissant d'excès de cas de cancer de la prostate en lien avec des expositions vraisemblablement plus anciennes. De plus, cette étude rapporte les résultats de multiples tests d'associations (39 pesticides) et doit donc faire l'objet d'une interprétation prudente quant à la significativité statistique des associations. Cette étude fait suite à une étude antérieure réalisée également sur les données de la cohorte AHS (Koutros et al. 2013) et qui a montré des associations significatives avec d'autres substances actives telles que le fonofos, le malathion, le terbufos ou l'aldrine, avec une évaluation des expositions bien plus élaborée.

Une autre analyse au sein de la cohorte AHS (Shrestha et al. 2019) porte sur la mortalité par cancer de la prostate selon la profession (applicateurs privés et commerciaux vs. population générale) et utilise l'analyse causale en calculant des CMR (ratio causal de mortalité) et des rSMR (ratio relatif de mortalité standardisé) permettant de prendre en compte le biais du travailleur sain et plus globalement, la confusion non mesurée (par exemple liée à la corpulence ou aux antécédents de cancer). Les résultats mettent en évidence une mortalité élevée par cancer de la prostate dans la cohorte, et vont dans le sens d'une association qui persiste dans l'analyse utilisant des méthodes d'inférences causales (CMR [IC 95 %] = 1,34 [1,19-1,49]). Les conclusions de cette étude sont confortées par le fait que les résultats attendus, tel que l'association connue entre l'exposition aux pesticides et le lymphome non Hodgkinien, sont bien retrouvés.

Une troisième analyse au sein de l'AHS (Lerro et al. 2019), portant sur l'incidence des cancers de la prostate, montre une sur-incidence significative chez les applicateurs privés (SIR [IC 95 %] = 1,15 [1,11-1,19]).

L'étude de cohorte canadienne (Sriharan et al. 2019) montre des résultats discordants en fonction de la définition de l'exposition qui est utilisée, avec un risque significativement augmenté chez les agriculteurs et exploitants agricoles (HR [IC 95 %] = 1,72 [1,43-2,07]) et un risque significativement diminué dans le groupe plus large « agriculture, horticulture et élevage » (HR [IC 95 %] = 0,68 [0,63-0,74]). Si l'exposition aux pesticides est avancée par les auteurs pour expliquer l'excès observé dans le groupe spécifique des agriculteurs et exploitants agricoles, l'effet protecteur de l'activité physique professionnelle est quant à lui évoqué pour expliquer la mesure d'association négative dans le groupe plus large des travailleurs de l'agriculture, de l'horticulture et de l'élevage.

Ainsi, l'analyse des études récentes confirme que le groupe professionnel des travailleurs agricoles présente une augmentation significative du risque de cancer de la prostate. Quelques associations significatives sont observées également pour certaines substances nouvellement étudiées. La source d'incertitude principale provient de l'absence d'indicateurs d'exposition aux pesticides plus précis (travailleurs agricoles en général, ou évaluation des expositions à des substances spécifiques par questionnaire uniquement dans la plupart des études, avec peu d'informations sur les expositions aux pesticides en général, et "vie entière"). Les études les plus récentes n'ont pas permis d'identifier d'autres facteurs de risque pertinents dans le milieu agricole qui pourraient expliquer l'excès de risque observé chez les agriculteurs.

Par conséquent, les nouvelles données ne remettent pas en question le classement proposé à l'étape II. La relation causale entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate est donc confirmée comme étant probable à l'issue de l'étape IIIa.

CHLORDÉCONE :

L'étude de (Brureau et al. 2020) est une étude prospective qui s'est intéressée à la "récidive biochimique" de cancer de la prostate chez les sujets atteints d'un cancer de la prostate traités par prostatectomie. Les sujets sont issus de l'étude cas-témoins Karuprostate (L. Multigner et al. 2010) et ont été suivis pendant 6 ans. Le risque de récurrence, caractérisée par 2 mesures consécutives de PSA (en général séparée de 4 semaines) supérieures à 0,2 ng.mL⁻¹, augmente quand la dose d'exposition au chlordécone au moment du premier cancer est plus élevée (HRajusté [IC 95 %] = 2,51 [1,39-4,56] pour le plus haut quartile des valeurs supérieures à la limite de détection, p tendance=0,002). L'analyse a tenu compte, par ajustement, du stade de gravité du cancer initial, des antécédents familiaux de cancer de la prostate, de la corpulence (IMC) et de l'exposition au DDE et aux PCB. Cette étude ne porte pas sur l'incidence du cancer de la prostate mais sur la récurrence en cas de prostatectomie cependant elle ajoute des éléments de preuves, telles qu'une relation dose-réponse significative entre exposition au chlordécone et risque de récurrence, concourant plus largement à établir un lien causal entre l'exposition au chlordécone et le risque de cancer de la prostate.

L'étude de (Luce et al. 2019) porte, quant à elle, sur la mortalité d'une cohorte de travailleurs de la banane en Guadeloupe et à la Martinique, dont certains ont été exposés au chlordécone. Elle rapporte un excès modeste non significatif de mortalité par cancer de la prostate parmi les salariés agricoles de la banane (SMR [IC 95 %] = 1,10 [0,87-1,36]). Toutefois, l'exposition au chlordécone n'est pas étudiée en tant que telle, ce qui ne permet pas de contribuer à confirmer ou à infirmer les résultats de l'étude Karuprostate.

Le nombre d'études épidémiologiques disponibles à ce jour, ainsi que le niveau de preuves apporté par ces études, n'étant pas suffisants pour modifier l'évaluation de la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate, **la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate est confirmée comme étant probable à l'issue de l'étape IIIa.**

5.5 Étape IIIb : Analyse des publications originales chez l'animal et études mécanistiques depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019

L'étape IIIb consiste à analyser les publications originales chez l'animal et les études mécanistiques postérieures à la dernière revue valide, c'est-à-dire l'expertise Inserm de 2019. Cette étape comprend trois sous-étapes :

1. la recherche bibliographique des études expérimentales et mécanistiques et la sélection des études à analyser ;
2. la description de chacune des études sélectionnées en utilisant une grille standardisée afin d'évaluer la qualité et d'extraire les informations nécessaires à l'analyse du niveau de preuve ;
3. l'analyse des résultats de l'ensemble des études afin de conclure sur la plausibilité biologique de la participation des pesticides dont le chlordécone au processus de cancérogénèse de la prostate.

Les résultats et la conclusion de cette analyse des études toxicologiques et mécanistiques permettront de conforter la conclusion sur la relation causale entre les pesticides et le cancer de la prostate établie à l'issue de l'étape IIIa.

5.5.1 Conclusion de l'expertise collective de l'Inserm 2013 et de sa mise à jour de 2019 sur les données toxicologiques et mécanistiques

L'expertise collective Inserm 2013 a rendu la conclusion suivante à partir des données toxicologiques et expérimentales : « *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 oestrogéniques 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 ».*

La mise à jour de 2019 de cette expertise a conclu comme suit : « *D'un point de vue mécanistique, la grande majorité des études ont été réalisées sur des insecticides organochlorés, la plupart retirés du marché en France mais qui sont toujours persistants dans l'environnement. Ces études montrent que le β -HCH et le DDT/DDE présentent notamment des capacités à interagir sur la régulation hormonale de la prostate, ce qui rend biologiquement*

plausible les associations observées dans les études épidémiologiques en lien avec la survenue du cancer de la prostate.

Une analyse détaillée a été réalisée sur l'ensemble des données toxicologiques et mécanistiques existantes sur le chlordécone ainsi que ses relations avec les mécanismes de la cancérogenèse, notamment prostatique. Elle soutient le rôle du chlordécone comme promoteur tumoral et sa capacité à intervenir dans les processus qui favorisent le développement tumoral. Cela rend biologiquement plausible les associations observées entre le chlordécone et le cancer de la prostate, ce qui est cohérent avec les résultats pour les organochlorés mentionnés ci-dessus. »

5.5.2 Recherche et sélection des études toxicologiques et mécanistiques

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Deux moteurs de recherche documentaires, Scopus et Pubmed, ont été utilisés pour identifier les études expérimentales et mécanistiques. Pubmed intègre également la littérature issue de Toxline, un sous-ensemble de données toxicologiques. La requête bibliographique cible les articles publiés après l'expertise Inserm 2019, soit à partir de décembre 2018. Le choix des mots clés à considérer dans la construction des requêtes est fondé principalement sur leur pertinence vis-à-vis de la question à traiter, mais aussi, dans un souci de pragmatisme et de faisabilité, sur un nombre raisonnable de publications à trier.

PESTICIDES

Les mots clés utilisés dans les équations de recherche se rapportent aux pesticides et au cancer de la prostate, aux différents mécanismes d'action impliqués dans la cancérogenèse et à ceux qui relèvent de la perturbation endocrinienne. Les équations de recherche de la littérature scientifique sur Pubmed et Scopus sont présentées en annexe p.273.

A l'issue du lancement de ces requêtes sur ces deux moteurs de recherche et après exclusion des doublons, 1375 articles ont été identifiés.

CHLORDÉCONE

Les mots clés se rapportent au chlordécone, à son nom commercial Képone, ainsi qu'aux autres synonymes chimiques. Compte tenu du faible nombre de références disponibles sur le chlordécone, il n'a pas été jugé nécessaire d'inclure dans la requête les mots clés se rapportant aux mécanismes de la cancérogenèse de la prostate. Les requêtes sur Pubmed et sur Scopus sont présentées en annexe p.273.

A l'issue du lancement de ces requêtes sur ces deux moteurs de recherche et après exclusion des doublons, 252 articles ont été identifiés.

CRITÈRES D'EXCLUSION

La sélection des articles à retenir pour les analyses approfondies a été faite en utilisant l'outil Rayyan (Ouzzani et al. 2016). Les articles identifiés ont été triés sur la base de la lecture du titre et du résumé. Compte tenu de la complexité des mécanismes potentiellement impliqués dans la cancérogénèse de la prostate, des critères d'exclusion ont été appliqués afin de sélectionner les publications les plus spécifiques et utiles pour l'analyse du niveau de preuves. Les critères d'exclusion retenus sont similaires pour les articles sur les pesticides ou sur le chlordécone. Ont ainsi été exclues de l'analyse :

- les études épidémiologiques, les études sur des sujets environnementaux et sur des méthodes analytiques, les études en écotoxicologie ;
- les revues systématiques ;
- les études sur des modèles autres que mammifères et dont l'effet étudié ne portait ni sur la prostate, ni sur la perturbation endocrinienne (p.ex. : étude de génotoxicité chez le poisson zèbre) ;
- les études *in vitro* sur des mécanismes cancérogènes dont la cible est un organe ou une lignée cellulaire d'un organe autre que le sein ou la prostate.

A l'issue de cette sélection, parmi les 1376 articles identifiés sur les pesticides, 74 ont été retenus pour une analyse approfondie en texte intégral et 1302 ont été exclus (Figure 17). Pour le chlordécone, parmi les 252 articles identifiés, neuf ont été retenus pour une analyse approfondie et 243 ont été exclus (Figure 18).

5.5.3 Description de la méthode d'évaluation du poids des preuves toxicologiques et mécanistiques

Pour décrire et analyser de manière plus approfondie les articles sélectionnés dans l'étape précédente, la grille d'analyse ToxRTool (Schneider et al. 2009) a été utilisée. ToxRTool est un outil d'aide à l'évaluation standardisée de la qualité et de la fiabilité des données toxicologiques comprenant 21 critères d'évaluation formulés sous forme de question. L'outil est composé de deux parties, une pour évaluer les études *in vivo* et une autre pour évaluer les études *in vitro*. Les critères sont classés dans cinq groupes thématiques que sont : l'identification de la substance, la caractérisation du système ou de l'organisme pour les études *in vitro* et *in vivo* respectivement, la description de la conception de l'étude, la documentation des résultats de l'étude et la plausibilité de la conception de l'étude et des résultats. Pour chaque critère, un score est attribué et un score total est calculé sur lequel l'évaluateur se base pour déterminer la qualité et la fiabilité de l'étude.

Compte tenu du temps imparti, la grille d'analyse ToxRtool n'a pas pu être appliquée en l'état, elle a fait l'objet d'une simplification pour ne conserver que les critères jugés les plus pertinents. La mise en œuvre de cette grille a permis l'extraction des informations les plus importantes pour la description des études à analyser (types d'effets mécanistiques potentiellement impliqués dans la cancérogénèse de la prostate) et l'exclusion des études concernant des mécanismes ou des modèles non pertinents ou trop éloignés de l'objectif de cette expertise, celles n'apportant pas d'informations pertinentes par rapport à l'objectif de cette expertise, ou celles n'étudiant pas les molécules d'intérêt. L'application de cet outil a

également permis d'évaluer la qualité des études et ainsi de nuancer la confiance à attribuer aux résultats issus d'études de qualité médiocre. Au final, la grille ToxRtool simplifiée comporte 13 questions pour les études *in vitro* (annexe p.275) et 14 questions pour les études *in vivo* (annexe p.277).

Ces informations ont servi à l'analyse plus approfondie de chaque étude afin de conclure sur la plausibilité ou non de la participation au processus de cancérogénèse de la prostate des familles de pesticides analysés dans ces publications. Lors de cette analyse par la grille, d'autres publications ont été exclues car jugées non pertinentes au regard de l'objectif de cette expertise, tel que décrit dans la Figure 17 pour les pesticides et la Figure 18 pour le chlordécone.

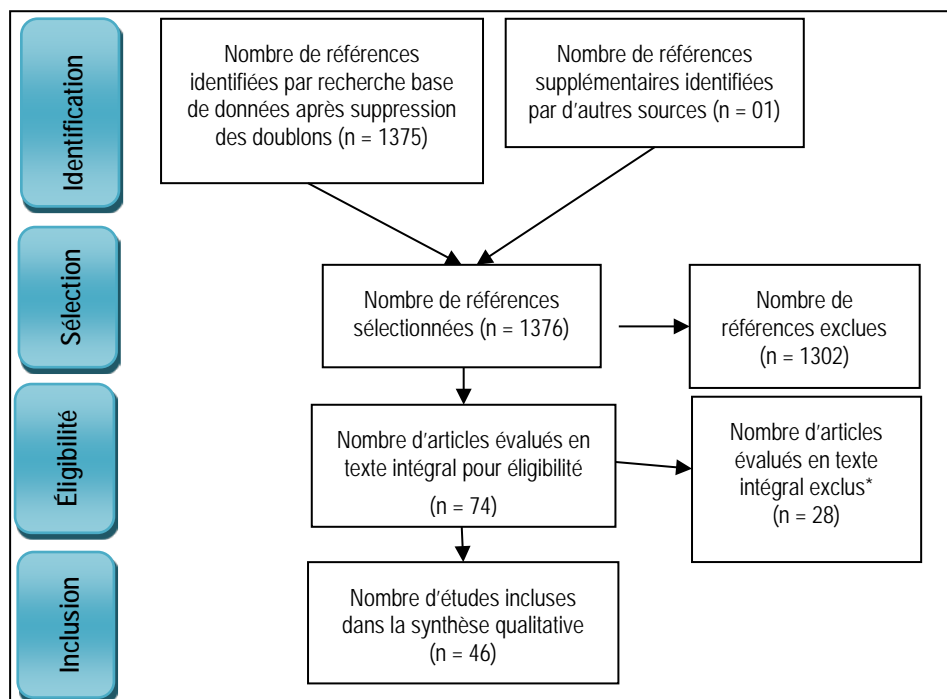


Figure 17: Diagramme de flux PRISMA adapté pour la recherche sur Pesticides

* Raisons d'exclusion : articles non pertinents (ex : aucun mécanisme relié au cancer de la prostate étudié), articles remplissant un des critères d'exclusion, articles de synthèse pour lesquels aucune information pertinente n'a été identifiée.

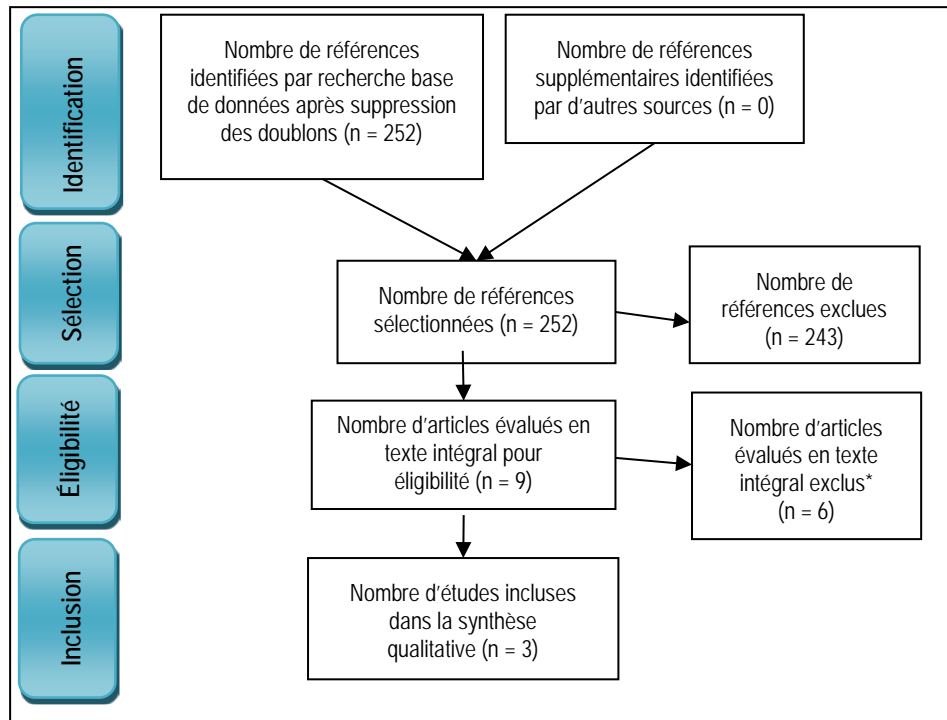


Figure 18: Diagramme de flux PRISMA adapté pour la recherche sur le chlordécone

* Raisons d'exclusion : modèle animal non pertinent tel que l'hydre (n=1), article ne traitant pas du chlordécone (n=1), article n'étudiant pas de molécule (n=1), étude épidémiologique de génotypage (n=2), article en doublon déjà identifié parmi les articles sur les pesticides (n=1).

Une fois l'analyse par la grille ToxRTool simplifiée réalisée, une compilation des effets observés dans chaque publication en relation avec le cancer de la prostate a été réalisée. Ensuite, dans un second temps, les résultats ont été rassemblés dans un tableau synthétique afin de faciliter l'analyse de l'ensemble des pesticides (Tableau 37).

5.5.4 Analyse des publications toxicologiques et mécanistiques depuis l'actualisation de l'expertise collective Inserm en 2019

PESTICIDES

▪ Les pesticides de la famille des organophosphorés

In vivo, le **chlorpyrifos** induit une diminution de la production de testostérone après 20 semaines d'exposition chez le rat mâle (Zárate et al. 2020) et augmente l'angiogenèse des tumeurs chez la souris femelle xénotransgénée avec des cellules humaines de cancer du sein. Son activité pro-angiogénique est observée *in vitro* dans la lignée MCF7 (Zarate et al., 2020). Chez le poisson zèbre, le **chlorpyrifos** augmente l'expression du récepteur ER α (J. Li et al. 2020). Ses activités pro-œstrogéniques et anti-androgéniques ont été observées *in vitro* : le **chlorpyrifos** et son métabolite, le **chlorpyrifos-oxon** sont des agonistes du récepteur ER sur des cellules humaines alors qu'ils semblent diminuer son expression à fortes concentrations

(Moyano et al. 2020). Dans des cultures primaires de cellules de Leydig de rat, le chlorpyrifos provoque une diminution de la synthèse de testostérone (J. Li et al. 2020).

Le **glyphosate** augmente le niveau de testostérone sérique chez le rat mâle et femelle après 6 ou 13 semaines d'exposition par voie orale, sans que des effets sur le poids de la prostate ne soient constatés chez les mâles (Manservigi et al. 2019). Par contre, suite à une exposition gestationnelle de 7 jours des mères F0, le glyphosate provoque une diminution du poids de la prostate uniquement à la génération F3 (Kubsad et al. 2019). De plus, chez la souris mâle, le glyphosate provoque une diminution de la testostérone sérique après une exposition *in utero* et pendant les 35 premiers jours de la vie (Pham et al. 2019). **Le glyphosate, sous forme de préparation phytopharmaceutique**, ne modifie pas l'expression du récepteur AR dans la glande mammaire des souris mâles exposés de façon gestationnelle et pendant les 21^{ers} jours de lactation (Gomez et al. 2020). Le glyphosate sous forme de préparation phytopharmaceutique provoque une diminution de la testostérone chez la caille japonaise mâle exposée 52 semaines (Ruuskanen et al. 2020). *In vitro*, dans les cellules humaines MELN exprimant un gène *reporter* ER-dépendant, le **glyphosate** n'a pas montré d'activité agoniste du récepteur ER et diminue l'activité de l'aromatase CYP19A1 (C. Zhang, Schilirò, et al. 2020).

Le fenitrothion a un effet antagoniste de l'activité androgénique de la DHT sur les cellules MDA-kb2 exprimant un gène *reporter* AR-dépendant (Ma et al. 2019). Des données *in vivo* n'ont pas montré d'effet de l'acéphate sur le niveau de testostérone, ni sur le poids de la prostate chez le rat mâle après une exposition *in utero* et jusqu'au sevrage (Sampaio et al. 2020).

De même, le **triazopos** n'a pas d'effet sur le niveau des hormones sexuelles chez le rat après une exposition de 24 semaines (F. Yang, Li, et al. 2019). L'exposition de rats mâles pendant 24 semaines au **triazophos** n'affecte pas les niveaux plasmatiques des hormones sexuelles œstradiol et testostérone (F.W. Yang, Fang, et al. 2019).

Le diethyl phosphate, un des métabolites des organophosphorés, induit une augmentation de la concentration plasmatique d'œstradiol sans affecter le niveau de testostérone chez le rat mâle après 20 semaines d'exposition alors qu'aucun effet n'a été rapporté dans une autre étude (F. Yang, Li, et al. 2019; F.W. Yang, Zhao, et al. 2020).

En conclusion sur la famille des organophosphorés, alors que le chlorpyrifos et son métabolite le chlorpyrifos-méthyl semblent montrer des effets potentiellement pro-cancérogènes avec une augmentation de l'angiogenèse, les résultats obtenus avec les autres composés montrent des effets relatifs à une perturbation endocrinienne qui pourraient être en lien avec le cancer de la prostate. Les éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une participation plausible des pesticides de la famille des organophosphorés au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Les pesticides de la famille des organochlorés

Dans une étude transgénérationnelle chez le rat, **le DDT** augmente dans la génération F4 certaines pathologies de la prostate *via* une transmission allélique après une exposition gestationnelle de 25 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ pendant 7 jours (Ben Maamar et al. 2020). *In vitro*, **le DDT (et son principal métabolite le DDE)** sont des activateurs du récepteur ER dans les cellules

humaines de cancer du sein MCF-7 (Eze, Huntriss, Routledge, Gong, et al. 2019). Dans les cellules de Leydig MA-10, le **DDT** induit la production de progestérone mais ne modifie pas la production de testostérone (Eze, Huntriss, Routledge, and Gong 2019).

In vitro, l'**endosulfan** a un effet antagoniste de l'activité androgénique du DHT dans les cellules MDA-kb2 transfectées avec un gène reporter AR-dépendant (Ma et al. 2019). Il induit également *in vitro* la migration et l'invasion cellulaire en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules humaines de cancer de la prostate (PC3 et DU-145) *via* la voie de signalisation du TGF- β par l'intermédiaire de la protéine tyrosine-phosphatase PTP4A3.

L'**hexachlorobenzène** augmente l'angiogénèse chez la souris femelle xéno greffée de cellules humaines de cancer du sein (Zárate et al. 2020). Son action pro-angiogénique est également observée *in vitro* dans les cellules MCF-7 (Zárate et al. 2020). Il induit également une augmentation de la testostérone et de l'œstradiol chez le poisson zèbre mâle et femelle après une exposition de 21 jours, de même que le **pentachlorophénol**, un autre pesticide de la même famille (Sun et al. 2019).

En conclusion, les éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une participation plausible des pesticides de la famille des organochlorés au processus de cancérogénèse de la prostate, en particulier *via* un effet de perturbation endocrinienne et pro-angiogénique.

▪ Les pesticides de la famille des carbamates

Chez le rat, la **vinclozoline** provoque une augmentation des dommages prostatiques à la génération F3 après exposition gestationnelle à 100 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ pendant 7 jours (Ben Maamar et al. 2020). De plus les auteurs ont mis en évidence des altérations épigénétiques à la génération F4 au niveau spermatique. Après exposition gestationnelle à 100 mg.kg_{pc}⁻¹.j⁻¹ pendant 7 jours, une seconde étude montre des modifications des sites de méthylation différentielle de l'ADN (DMR) chez des rats jeunes (19-21 j) de la génération F3 dans les cellules prostatiques épithéliales et stromales. Plusieurs gènes impliqués dans le cancer de la prostate sont retrouvés dans les DMR ou avec une expression d'ARNm affectée : Fli1, Egf, Dgk2, Snai2 et Cxcl1. Chez les rats âgés (1 an) de la génération F3, une augmentation significative des aberrations histologiques (atrophies, hyperplasies, vacuoles) de la prostate ventrale est retrouvée (Klukovich et al. 2019). Ces deux études *in vivo* du même groupe, réalisées chez le rat, suggèrent donc que la vinclozoline peut avoir un effet transgénérationnel pouvant conduire à un cancer de la prostate chez la descendance (Ben Maamar et al. 2020) (Klukovich et al. 2019).

La **vinclozoline** a un effet anti-androgénique chez le rat mâle après une exposition *in utero*, entre les jours 14 et 21 de gestation par gavage. Elle provoque une diminution de la concentration plasmatique de testostérone des foetus à la naissance, associée à une diminution de la distance ano-génitale (Wu et al. 2020). L'effet anti-androgénique de la testostérone de la vinclozoline 10 μ M a également été montré *in vitro* dans la lignée de cancer de prostate PC3-ZIP9 qui surexprime le transporteur de zinc ZIP9 (Thomas and Dong 2019).

En conclusion, les éléments de preuves disponibles sont en faveur d'une participation plausible de la vinclozoline (famille des carbamates) au processus de

cancérogénèse de la prostate, en particulier *via* un effet épigénétique transgénérationnel.

▪ Pesticides de la famille des triazoles

Une étude chez des fœtus de rats mâles exposés à 15 ou 45 mg.kg_{pc}⁻¹ de **flusilazole** a montré une concentration plasmatique d'androsténone significativement augmentée et une concentration d'œstrone plus faible dans le groupe d'animaux traités avec 45 mg.kg_{pc}⁻¹ (Draskau et al. 2019). Aucun changement significatif n'a été observé pour les autres hormones (prégnénone, progestérone, corticostérone ou testostérone).

Le **triticonazole**, quant à lui, n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'hormones mesurées. Chez des lézards mâles (*Eremias argus*) sexuellement matures, exposés à 100 mg.kg_{pc}⁻¹ de **prothioconazole et son métabolite le prothioconazole-desthio** pendant 3h à 72h, les concentrations plasmatiques de testostérone et d'œstradiol étaient significativement augmentées, ainsi que l'expression des ARNm codant pour les protéines impliquées dans la voie de la stéroïdogénèse (STARD, CYP11A, CYP19 α , CYP17, 3 β -HSD, AR et ER α , sauf une absence d'effet sur 17 β -hsd).

Chez le poisson zèbre exposé pendant 28 jours à 0,18 mg.L⁻¹ de **paclobutrazol**, une augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER α) a également été observée, ainsi qu'une augmentation de l'expression du CYP17 (Y. Wang et al. 2020). Toujours chez le poisson zèbre, une augmentation de la concentration en œstrogènes et une diminution de la testostérone ont été observées pour une exposition à 1,84 mg.L⁻¹ de **tebuconazole** (S. Li et al. 2019).

In vitro, le **difenoconazole** a une activité antagoniste vis-à-vis du récepteur AR puisqu'il inhibe la prolifération de cellules humaines transfectées avec le gène rapporteur MDA-Kb2 stimulée par la dihydrotestostérone (Ma et al. 2019). Cette activité antagoniste AR est également observée pour le **triticonazole** et le **flusilazole** testés sur des cellules humaines transfectées avec un autre gène rapporteur AR-EcoScreen (Draskau et al. 2019). Ces deux fongicides inhibent la synthèse des androgènes et des œstrogènes dans la lignée humaine de corticosurrénale H295R, à l'exception du traitement avec le **triticonazole** montrant une augmentation de la testostérone et du 17 β -œstradiol aux concentrations inférieures à 50 μ M (Draskau et al. 2019). D'autres activités anti-androgéniques sur les androgènes surrénaux ont été investiguées dans les cellules H295R, montrant que l'**epoxyconazole** inhibe la synthèse d'aldostérone et de cortisol *via* une inhibition de cytochromes CYP11B1 et de CYP11B2 (IC₅₀ de 623nM and 113 nM respectivement), sans modification significative de l'activité de CYP17A1 (Akram et al. 2019).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des triazoles au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des imidazoles

Le **prochloraz** et l'**imazalil** ont une activité anti-androgénique *via* le récepteur AR tel que démontré dans l'étude *in vitro* de Ma et al. (Ma et al. 2019) où la prolifération de cellules humaines transfectées MDA-Kb2, exprimant un niveau élevé de récepteurs aux androgènes, était inhibée par ces pesticides en co-exposition avec la dihydrotestostérone (témoin positif).

Dans la lignée H295R, **1,1-thiocarbonyldiimidazole** a une faible activité inhibitrice de CYP11B1 et de CYP11B2 impliqués dans la synthèse du cortisol et de l'aldostérone, sans effet sur l'activité sur CYP17A1 (Akram et al. 2019).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des imidazoles au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des pyrazoles

D'après une étude sur des cellules fibroblastiques de singe CV-1, les formes énantiomériques suivantes d'insecticides chiraux de la famille des phenylpyrazoles inhibent l'expression des récepteurs ER α et des récepteurs thyroïdiens TR β : **R(+)** flufiprole, **R(+)** ethiprole, **rac-fipronil**, **R(-)** fipronil (Hu et al. 2020). Seul le **rac-ethiprole** induit une expression des récepteurs ER α . Les autres énantiomères ne présentent pas d'effet significatif sur l'expression de ces récepteurs.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des pyrazoles au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des anilines

Une étude chez des poissons zèbres mâles exposés à des concentrations croissantes de 0,024 à 3 mg.mL⁻¹ de **3,4-dichloroaniline (3,4-DCA)**, ou 0,2 à 25 mg.mL⁻¹ de **4,4'-methylenedianiline (4,4'-MDA)** pendant 14 jours a montré que ces composés diminuent les concentrations plasmatiques de testostérone et d'estradiol de façon concentration dépendante (Huda Bhuiyan et al. 2019). A l'inverse, dans la même étude, des concentrations croissantes de 0,04 à 5 mg.mL⁻¹ de **1-naphthylamine (1-NPA)** augmente la concentration en testostérone aux concentrations faibles et intermédiaires mais pas aux fortes concentrations. Le ratio œstradiol/testostérone est augmenté uniquement à la forte concentration pour le **3,4-DCA** et le **1-NPA** et aux 2 plus fortes pour le **4,4'-MDA**. D'autres gènes de la stéroïdogénèse, CYP17 et STAR, voient leur expression diminuer en présence de ces trois composés, l'expression du gène CYP19A1 n'est pas modulée significativement.

Une étude chez la silure grenouille exposée à des concentrations croissantes de 1 à 11,9 mg.mL⁻¹ de **pendimethaline** montre une diminution de la concentration en testostérone dès la plus faible concentration et dès 30 jours chez les deux sexes, alors que la concentration en β -estradiol augmente à toutes les concentrations à 45 et 60 jours de traitement chez les individus mâles (Gupta and Verma 2020). Une diminution de la concentration plasmatique de la vitellogenine (VTG) est observée chez les femelles sans modification de l'aromatase (CYP19A1). Chez les mâles, une augmentation de VTG associée à une augmentation de l'activité aromatase dans les gonades est observée.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des anilines au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des anilides

Une étude chez des poissons zèbres exposés à 0, 0.25, 50, et 1000 µg.L⁻¹ de **flutolanil** pendant 60 jours a montré une augmentation dose-réponse de 17β-œstradiol et du ratio 17β-œstradiol/testostérone, ainsi qu'une diminution dose-réponse de la testostérone, chez les deux sexes (Teng et al. 2020). En support de ces résultats, les expressions de la vitellogénine (vtg1, vtg2) et de CYP19a, des protéines pro-œstrogéniques, étaient augmentées dans le foie et le cerveau des poissons zèbres mâles. Aucun effet n'a été observé sur la méthylation de l'ADN dans les gonades mâles.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des anilides au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des pyrimidines

Une étude sur des cellules de hamster surexprimant les cytochromes humains CYP11B1 et CYP11B2 impliqués dans la synthèse du cortisol et de l'aldostérone, a montré une activité anti-androgénique de l'**ancymidol** et du **flurprimidol** par l'inhibition de ces cytochromes (Akram et al. 2019). L'ancymidol était également associé à une activité anti-œstrogénique par l'inhibition de CYP17A1.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des pyrimidines au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des carbinols

Le **bromopropylate** a une activité anti-androgénique médiée par les récepteurs AR tel que démontré dans l'étude *in vitro* de Ma et al. (Ma et al. 2019) où la prolifération de cellules humaines transfectées MDA-Kb2, exprimant un niveau élevé de récepteurs aux androgènes, était inhibée par ces pesticides en co-exposition avec la dihydrotestostérone (témoin positif).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des carbinols au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des cétoénols

Une étude chez des poissons zèbres exposés à 0, 10, 110, 1030 mg.L⁻¹ de **spirotetramat** pendant 21 jours a montré une diminution dose-réponse de la concentration plasmatique en œstradiol, testostérone et 11- ketotestostérone chez les deux sexes, ainsi qu'une diminution de la concentration de vitellogénine chez les poissons zèbres femelles (J. Zhang, Qian, et al. 2020). L'expression de protéines pro-œstrogéniques était augmentée dans les gonades (vtg1, fshr, lhr, esr1), l'expression étant plus forte chez les mâles par rapport aux femelles. Une inflammation histologique des gonades et une apoptose cellulaire ont été observées avec une expression de protéines pro-apoptotiques (caspase 3 et caspase 9).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des cétoénols au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des phénols substitués

Une étude sur des échantillons de sperme porcine a montré que l'exposition à 100 et 200 μM d'**Ortho-Phenylphenol** diminuait l'expression des protéines TP53 et Pten, contribuant à la désactivation de la voie AKT (L.L. Yang, Zhang, et al. 2019). TP53 est une protéine régulant l'expression de gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose, la sénescence, la réparation de l'ADN et dans le métabolisme. Pten inhibe l'activation la voie de signalisation PI3K–AKT–mTOR régulant également la survie, la prolifération et le métabolisme cellulaires.

Dans le contexte des cancers de la prostate chez l'humain, la délétion ou la mutation de Pten activant la voie PI3K–AKT–mTOR, ainsi que la délétion ou la mutation de TP53, sont fréquemment observées (D. Wang, Wan, et al. 2019) et ces altérations sur Pten sont corrélées à un score de Gleason élevé, un faible pronostic et une fréquence élevée de métastases. Cependant, l'étude de Yang et al. (L.L. Yang, Zhang, et al. 2019) ne porte pas sur des cellules prostatiques et la qualité intrinsèque de l'étude est évaluée comme insuffisante.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des phénols substitués au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Pesticides de la famille des acides cinnamiques

Le **dimethomorph** a une activité anti-androgénique médiée par les récepteurs AR tel que démontré dans l'étude *in vitro* de Ma et al. (Ma et al. 2019) où la prolifération de cellules humaines transfectées MDA-Kb2, exprimant un niveau élevé de récepteurs aux androgènes, était inhibée par ces pesticides en co-exposition avec la dihydrotestostérone (témoin positif).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des acides cinnamiques au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Les pesticides de la famille des pyréthrinoïdes

In vivo, la **bifenthrine** induit une diminution de la testostérone et de l'œstradiol chez les alevins pour une exposition à des concentrations de 15 et 1,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pendant 96h (Giroux, Gan, and Schlenk 2019). L'exposition de poissons femelles gambusie pendant 20 jours à des concentrations croissantes de bifenthrine (5 concentrations de 3 à 50 ng.L^{-1}) provoque une augmentation de l'expression du récepteur ER α au niveau cérébral (Ligocki et al. 2019). Une autre étude montre par ailleurs l'absence d'effet de la bifenthrine sur la signalisation œstrogénique médiée par ER α chez les embryons de poissons zèbres ; l'exposition à cette substance n'a entraîné aucune modification de l'expression du gène de la vitellogénine (vtg1) (Bertotto et al. 2019). L'exposition à des concentrations de 20, 100 et 500 ng.L^{-1} de **cis-bifenthrine** (énantiomère de la bifenthrine) affecte les voies œstrogéniques du poisson zèbre mâle exposé entraînant une modification de l'expression de plusieurs gènes clés de la stéroïdogénèse (augmentation de l'expression de CYP19 α et diminution de l'expression de CYP17) associée à une augmentation significative de l'œstradiol plasmatique. Chez les poissons zèbres mâles, une diminution de la testostérone plasmatique ainsi qu'un retard dans le développement testiculaire ont également été observés (Xiang et al. 2019). *In vitro*, sur une

lignée de cellules épithéliales de cancer de la prostate humain (PC3), d'origine métastatique, l'exposition à la bifenthrine induit une augmentation du relargage du Ca^{2+} intracellulaire en partie médiée par la phospholipase C et un effet cytotoxique à des doses supérieures à $175\mu\text{M}$. Néanmoins, la conception et les limites méthodologiques de l'étude (doses très élevées, utilisation d'une seule lignée cellulaire, utilisation de cellules confluentes pour les expériences de prolifération) ne permettent pas d'apporter des éléments concluants sur une implication possible de la bifenthrine dans le cancer de la prostate (Chien et al. 2019).

Lors de l'exposition d'embryons de poissons zèbres, la **λ -cyhalothrine** a montré une activité œstrogénique non-monotone. L'expression de l' $\text{ER}\alpha$ était significativement augmentée pour une exposition à la concentration « moyenne » soit $1,4\mu\text{M}$, mais diminuait pour des expositions aux concentrations « faible » ($0,34\mu\text{M}$) et « élevée » ($5,5\mu\text{M}$). Parallèlement, aucun effet sur l'expression de $\text{CYP}19\alpha$ n'a été observé (Shen et al. 2020). D'autres récepteurs nucléaires ont été investigués dans cette étude et si aucun effet n'a été observé pour l'expression de $\text{TR}\alpha$, les expressions de $\text{TR}\beta$ et TSH étaient diminuées. Une autre étude conduite chez des poissons exposés pendant 7 et 15 jours à des concentrations de $0,145$ et $0,290\mu\text{M}$ indique que les niveaux plasmatiques d'œstradiol et de testostérone étaient diminués après exposition à la **λ -cyhalothrine** (Kocamaz and Oruc 2020).

Wang et al. (Y. Wang et al. 2020) ont étudié chez le poisson zèbre les effets de l'exposition à la **fenpropathrine** seule et à un **mélange de fenpropathrine et de paclobutrazol**. Dans les 2 cas, une augmentation significative non monotone de l'expression des récepteurs $\text{ER}\alpha$ et $\text{ER}\beta$ a été observée. Les résultats étaient divergents concernant l'expression de plusieurs enzymes clés, impliquant qu'aucune tendance claire ne peut être dégagée. La fenpropathrine seule entraîne une activité pro-œstrogénique via l'augmentation de l'expression de $\text{CYP}19\alpha$ et n'induit aucune modification de l'expression de la $\text{CYP}17$ et de la $\text{vtg}1$. En revanche, lors d'une exposition conjointe avec le paclobutrazol, l'expression de la $\text{CYP}19\alpha$ et de la $\text{CYP}17$ sont diminuées et l'expression de la $\text{vtg}1$ est augmentée.

In vitro, une étude conduite sur des cellules COS-1 dérivées des reins de singe (Fujino et al. 2019) s'est intéressée aux interactions entre les pyréthrinoïdes (**isomères cis- et trans- de la perméthrine, l'alléthrine, la bioresméthrine, la phénothrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, le fenvalérate**) et plusieurs récepteurs nucléaires issus de rats. Pour l'ensemble des substances testées, un effet agoniste sur le récepteur PXR a été observé ; le **fenvalérate** montrait en plus un effet antagoniste sur le récepteur $\text{PPAR}\alpha$. Etant donné que PXR est impliqué dans la régulation de diverses enzymes, son activation par les pyréthrinoïdes peut entraîner une perturbation endocrinienne due à des modifications du métabolisme des hormones.

Une autre étude *in vitro* s'est intéressée aux effets œstrogéniques et androgéniques de plusieurs **énantiomères de la cyperméthrine** (Ji et al. 2019). Les activités agoniste et antagoniste sur les récepteurs ER et AR ont été étudiées par « gene-reporter assay » dans les cellules de hamster (CHO-K1) et la production d'œstrogènes a été observée sur des cellules surrenaliennes humaines H295R. L'énantiomère **1R-trans- α S-CP** montre une activité agoniste sur le récepteur AR et antagoniste pour le récepteur ER ; une augmentation des taux d'œstrogènes plasmatiques est observée. L'énantiomère **1S-trans- α R-CP** montre quant à lui une activité agoniste pour le récepteur ER et induit une augmentation des taux d'œstrogènes plasmatiques ; il n'induit aucune modification de l'expression du récepteur AR. L'exposition aux isomères **1R-cis- α S-CP** et **1Scis- α R-CP** n'a entraîné aucune modification ni de

l'expression du récepteur ER, ni des taux d'œstrogènes plasmatiques, ni de l'expression du récepteur.

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des pyréthriinoïdes au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Les pesticides de la famille des néonicotinoïdes

Dans une étude *in vivo* conduite chez des lézards mâles et femelles exposés par voie orale (L. Yang, Shen, et al. 2020), l'**imidaclopride** et ses métabolites (20 mg.kg_{pc}⁻¹ de poids corporel) ont montré des effets anti-œstrogénique et anti-androgénique. Chez les mâles, une diminution significative de l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la voie de la stéroïdogénèse (ER α , AR, CYP19 α , CYP17, CYP11 α) est observée. *In vitro*, sur des cellules de cancer du sein sensibles aux œstrogènes, l'imidaclopride induit une augmentation de l'activité œstrogénique *via* une augmentation de l'expression de ER. Le **thiaclopride**, également testé dans cette étude, induit une diminution de l'expression de ER. Aucun effet n'a été observé concernant l'activité de l'aromatase CYP19 α pour ces 2 composés (J. Zhang, Qian, et al. 2020).

In vivo, l'exposition par contact de poissons à 23, 86 et 47,72 mg.mL⁻¹ de **thiaméthoxame** seul pendant 7 et 15 jours induit une diminution de l'œstradiol plasmatique (Kocamaz and Oruc 2020) alors que l'exposition concomitante au thiaméthoxame et à son métabolite principal, la **clothianidine**, entraîne par voie orale chez les lézards mâles une activité pro-œstrogène caractérisée par une augmentation des œstrogènes plasmatiques et une augmentation significative de l'expression de CYP19 α , CYP17 et ER α dans les testicules (Y. Wang, Zhang, et al. 2019). Seule ou en présence de clothianidine, l'exposition au thiaméthoxame a entraîné une diminution des taux de testostérone plasmatique (Kocamaz and Oruc 2020) (Y. Wang, Zhang, et al. 2019).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des néonicotinoïdes au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Les pesticides de la famille des triazines

In vivo, l'exposition prénatale de caïmans mâles et femelles à 0,2 ppm d'**atrazine** induit des effets anti-androgéniques (expression AR diminuée dans l'épithélium folliculaire de la thyroïde). Une activité pro-œstrogénique est observée chez les mâles (augmentation de l'expression d'ER α dans l'épithélium folliculaire de la thyroïde) mais pas chez les femelles (Galoppo et al. 2020). Chez le poisson exposé à 1, 10 ou 100 μ g.mL⁻¹ d'atrazine pendant 80 jours, une diminution de l'expression de plusieurs enzymes (CYP11 α , STAR et DDX4) impliquées dans la production de testostérone est observée. Les niveaux plasmatiques des enzymes stéroïdiennes n'ont pas été étudiés (Leet et al. 2020).

En conclusion, les éléments de preuves sont insuffisants pour conclure sur la participation des pesticides de la famille des triazines au processus de cancérogénèse de la prostate.

▪ Autres pesticides

Le **Kresoxim-methyl** a été montré comme pouvant induire l'expression de l'aromatase et de l'œstradiol chez les poissons zèbres après une exposition de 10 jours (Jiang et al. 2019).

CHLORDÉCONE

Parmi cinq études réalisées *in vivo* sur la période 2019-2020, principalement 2 études sont considérées comme pertinentes pour cette expertise : Legoff et al. (2019) et Alabed Alibrahim et al. (2019) portant sur les rongeurs sont d'assez bonne qualité et les résultats peuvent apporter des éléments sur l'implication du chlordécone dans le cancer de la prostate. L'étude d'Alabed Alibrahim (Alabed Alibrahim et al. 2020) avait déjà été mentionnée dans le rapport de l'INSERM 2019. Les études du groupe de F Smagulova avaient également été citées dans le rapport de l'INSERM 2019 sous forme de communications de congrès (Legoff L 2019). Cependant, il faut noter que les travaux publiés à ce jour par ce groupe ne portent pas sur des tissus prostatiques. L'autre étude qui a été reternue (Lian T 2020) correspond à une étude comportementale chez le rongeur.

Les deux études non retenues sont : l'étude de Colpaert (Colpaert et al. 2020) réalisée chez l'hydre porte sur des effets de la chlordécone sur des gènes de la détoxification et du neurodéveloppement et l'étude de Li et al. (Li B 2019) qui porte sur l'effet du Dieldrine plus au niveau du foie et du cerveau chez le poisson. Il n'y a pas d'étude récente sur le chlordécone *in vitro*.

L'étude d'Alabed Alibrahim (Alabed Alibrahim et al. 2020) montre clairement qu'un traitement chronique par la chlordécone (1,7 et 33 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}$ pendant 2 mois) stimule la croissance des tumeurs de la prostate chez des souris Nude xénogreffées avec les cellules humaines de cancer de prostate PC3 et stimule fortement l'angiogénèse dans ces tumeurs. L'angiogénèse dans les tumeurs est montrée par la mesure des néovaisseaux à l'aide du marqueur endothélial CD31 dès la faible dose de 1,7 $\mu\text{g.kg}_{\text{pc}}^{-1}$ (correspondant à une concentration plasmatique de chlordécone de $5.3 \cdot 10^{-8}\text{M}$ ou $26.3 \mu\text{g.L}^{-1}$). Alors que la chlordécone n'a pas d'effet significatif sur la prolifération cellulaire des cellules PC3 en culture *in vitro*, l'effet pro-angiogénique est confirmé *in vitro* par la mesure de la taille des capillaires formés par les cellules HUVEC sur une matrice extracellulaire après un traitement de 24h par la chlordécone. Une augmentation de l'angiogénèse a également été observée dans l'étude de Zarate et al. (Zárate et al. 2020), dans le cas d'un autre organochloré, l'hexachlorobenzène, sur un modèle de xénogreffes de cancer du sein humain.

L'étude de Legoff (Legoff L 2019) a montré un impact de la chlordécone sur les marques épigénétiques de la chromatine dans des cellules germinales de souris après une exposition gestationnelle, ces marques épigénétiques (notamment une augmentation de la méthylation des histones H3K27me3) étant décelées dès le stade embryonnaire et transmises à la descendance jusqu'à la génération F3. Les observations ont été réalisées sur des cellules ovariennes. Chez des souris F1 adultes, une altération des marques épigénétiques associée à une forte diminution des gènes ESR2 (ER β), INHBA (activine), INHA (inhibine) et SMAD4 impliqués dans les voies de signalisation ER β et TGF β est observée. Les voies de signalisation

œstrogéniques et la voie du TGF β sont connues pour être impliquées dans l'initiation et la progression du cancer de la prostate (pour revue (Hu WY 2012; Ahel J 2019)).

L'étude comportementale de Lian et *al.* (Lian T 2020) montre un effet d'une administration néonatale de chlordécone sur le comportement des souris femelles mettant en cause une diminution de l'expression du ER α dans les tissus cibles du cerveau. Cet effet est paradoxal puisqu'il est également observé avec un traitement par les estrogènes et va plutôt à l'opposé des données sur les autres composés organochlorés qui provoquent plutôt une augmentation des œstrogènes (Sun et al. 2019) et une activation du ER α ((Maskey et al. 2019) avec l'endosulfan).

Dans l'expertise Inserm 2019, il est rapporté qu'une analyse détaillée de l'ensemble des données toxicologiques et mécanistiques existantes sur le chlordécone soutient le rôle de cette substance comme promoteur tumoral et sa capacité à intervenir dans les processus qui favorisent le développement tumoral. Une seule étude toxicologique postérieure à cette expertise Inserm, Legoff et al. 2019, vient supporter l'hypothèse d'un rôle du chlordécone dans l'initiation et la promotion du cancer de la prostate, par augmentation des modifications épigénétiques intergénérationnelles et l'activation des voies de signalisation médiées par le récepteur des œstrogènes ER α et le TGF β . Ces éléments de preuves sont en faveur d'une participation plausible du chlordécone au processus de cancérogénèse de la prostate.

Une synthèse de ces résultats d'analyse des études *in vivo* et *in vitro* sur les pesticides dont le chlordécone en lien avec le processus de cancérogénèse de la prostate est présentée dans le Tableau 37. Dans ce tableau, les pesticides étudiés ont été regroupés par famille. Les résultats pour chaque pesticide étudié ont été classés en fonction de leur interprétation en termes de plausibilité biologique. Si l'exposition à un pesticide donné a conduit à observer un effet suspecté de participer au processus de cancérogénèse de la prostate alors la case correspondante est rouge. Dans le cas où l'exposition à ce pesticide a conduit à observer un effet susceptible d'interagir avec le processus de cancérogénèse de la prostate mais dont le sens de cet effet est inconnu à ce jour (promoteur, initiateur ou inhibiteur), la case correspondante est orange. Si aucun effet est observé, la case correspondante est grise. Enfin, si l'effet n'a pas été étudié, la case correspondante est blanche.

Tableau 37 : Synthèse des effets observés en lien ou non avec le processus de cancérogenèse prostatique provenant des publications scientifiques de 2018 à novembre 2020

Pesticides	Familles	<i>In vitro</i>				<i>In vivo</i>						
		Effets oestro-géniques	Effets andro-géniques	Arom	TEM	Effets oestro-géniques	Effets andro-géniques	Angio	EpiG	Prog tumorale	Effets prostate	
Organophosphorés (OP)	Chlorpyrifos					M	M	M	M			
	Glyphosate					M	M					
	GBH					M	M					
	Fenitrothion										M	
	Diethyl -phosphate					M	M	M				
Organochlorés (OC)	Chlordécone					M				M		
	DDT		p							M		
	DDE											
	Endosulfan							M		M		
	Hexachlorobenzene					M	M			M		
Carbamates	Vinclozoline		p						M	M	M	M
Autres	Kresoxim-methyl					M						
Triazoles	Difenoconazole											
	Titriconazole		1			M	M					
	Flusilazole					M	M					
	Epoxyconazole											
	Prothioconazole ²											
	Paclobutrazole											
	Tébuconazole											
Imidazoles	Prochloraz											
	Imazalil											
	1.1-thiocarbonyldiimidazole											
Pyrazoles	R(+) flufiprole											
	R(+) ethiprole											
	rac-fipronil											
	R(-) fipronil											
	rac-ethiprole											
Anilines	3,4-dichloroaniline (3,4 DCA)											
	1-naphthylamine (1-NPA)											
	4,4'-methylenedianiline (4.4'-MDA)											
	pendimethaline											

Pesticides	Familles	In vitro				In vivo						
		Effets oestro-géniques	Effets andro-géniques	Arom	TEM	Effets oestro-géniques	Effets andro-géniques	Angio	EpiG	Prog tumorale	Effets prostate	
	Flutolanil											
Pyrimidines	Ancymidol											
	Flurprimidol f											
Carbinols	Bromopropylate											
Cétoénols	spirotétramat											
Phénols	o-phenylphénol											
Acides cinnamiques	Dimetomorph											
Pyréthriinoïdes	Bifenthrine											
	c-bifenthrine											
	λ-cyhalothrine											
	Fenpropathrine											
	1R-trans-αS-cyperméthrine											
	1S-trans-αR-cyperméthrine											
	1R-cis-αS-cyperméthrine											
1Scis-αR-cyperméthrine												
Néonicotinoïdes	Imidaclopride											
	Imidaclopride (+ métabolites)											
	Thiamethoxame											
	Thiamethoxame+clothianidine											
Thiaclopride												
Triazines	Atrazine											

Effets œstrogéniques : effet agoniste ou antagoniste sur le récepteur ER, et/ou sur le niveau d'œstrogènes. **Effets androgéniques** : effet agoniste ou antagoniste sur le récepteur AR, et/ou sur le niveau d'androgène. **Arom** : effet sur l'activité ou l'expression de l'aromatase. **TEM** : transition épithélio-mésenchymateuse **Angio** : effet sur l'angiogénèse. **EpiG** : effets épigénétiques.

En rouge : effets suspectés de participer au processus de cancérogénèse de la prostate, **en orange** : effets susceptibles d'interagir avec le processus de cancérogénèse de la prostate, **en gris** : absence d'effet observé, **en blanc** : effet non étudié. **M** : résultats issus d'études chez des mammifères. **P** : les résultats issus d'études sur des cellules de prostates humaines.

¹ Augmentation de la formation de testostérone (et de 17β-œstradiol) aux concentrations inférieures à 50 μM à partir de tests sur lignée cellulaire H295R corticosurrénale produisant des stéroïdes et sensible à l'angiotensine-II (Draskau et al, 2019). Mais, activité anti-androgène médiée par les récepteurs AR observée sur des cellules humaines transfectées AR-EcoScreen (Draskau et al, 2019). ² Prothioconazole et/ou son métabolite prothioconazole-desthio.

5.5.5 Niveau de preuves à l'issue de l'étape IIIb

Les données publiées toxicologiques et mécanistiques ces deux dernières années ainsi que celles issues de l'expertise de l'Inserm de 2019, sont en faveur d'une participation plausible (plausibilité biologique) des pesticides en général et du chlordécone en particulier au processus de cancérogenèse de la prostate chez l'homme.

Les données indiquent que de nombreux pesticides sont en mesure de déséquilibrer de manière directe ou indirecte le niveau des hormones sexuelles, et plus particulièrement le ratio œstrogène/testostérone, un des paramètres clés dans le développement du cancer de la prostate.

Certains pesticides pourraient également favoriser la progression du cancer de la prostate, soit par leur activité pro-angiogénique, soit en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules de cancer de la prostate (Chlordécone, Chlorpyrifos, DDT/DDE).

De plus, d'après les données disponibles chez des rongeurs, certains pesticides induisent des modifications épigénétiques intergénérationnelles et/ou trans-générationnelles (Chlordécone, Glyphosate, Vinclozoline) associées à des lésions et aberrations histologiques des cellules prostatiques caractéristiques des tumeurs de la prostate chez les générations descendantes (Vinclozoline).

Pour nombre de composés, les éléments de preuves concernant la cancérogénicité prostatique sont insuffisants en raison notamment du faible nombre d'études, de données de qualité insuffisante et/ou de données insuffisamment robustes, et également d'une difficulté de transposition de certains effets observés sur des modèles très éloignés de l'humain. Il existe notamment peu d'études réalisées chez les mammifères portant sur l'effet des pesticides sur les cellules prostatiques.

Ainsi, il reste à l'heure actuelle très difficile d'identifier, à partir des études toxicologiques et mécanistiques, les composés potentiellement cancérogènes pour la prostate chez l'homme pour les raisons suivantes :

- le cancer de la prostate est un processus lent qui fait intervenir des mécanismes moléculaires variés et différents en fonction du stade tumoral ;
- les spécialistes s'accordent à dire que si le cancer de la prostate fait partie des cancers dits « hormono-dépendant », le rôle précis des hormones sexuelles dans le processus de cancérogenèse n'est pas clairement établi et encore débattu ;
- les modèles d'étude des mécanismes de cancérogenèse du cancer de la prostate *in vivo* sont encore peu nombreux ;
- beaucoup de données sont soit issues de modèles *in vitro* dont la prédictibilité reste à définir, soit de modèles *in vivo* éloignés de l'humain (poissons zèbres...) ;
- il n'existe pas à l'heure actuelle d'Adverse Outcome Pathway (AOP), c'est à dire un ensemble de connaissances sur le lien entre un évènement moléculaire initiateur tel qu'une interaction entre une substance chimique et un récepteur moléculaire et un effet néfaste à un

niveau pertinent pour l'évaluation des risques, pour le cancer de la prostate chez l'homme qui permettrait un consensus sur le ou les évènements initiateurs et les évènements clés associés.

5.6 Conclusions : niveau de preuves à l'issue de l'étape III

PESTICIDES

En résumé, l'expertise Inserm 2019 conclut à une présomption forte de lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de cancer de la prostate. Cette présomption s'appuie sur plusieurs études de cohortes et méta-analyses qui montrent une association significative du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs et des données mécanistiques cohérentes avec le rôle des pesticides dans la cancérogénèse de la prostate.

Les analyses par substance ne sont pas toujours convergentes, ne permettant pas de pointer avec certitude une famille de substances ou une substance particulièrement responsable de l'excès de risque observé chez les agriculteurs. L'analyse des relations dose-réponse mentionnées dans la littérature met en avant l'hétérogénéité des résultats, du fait en particulier de la différence de définitions des expositions professionnelles entre les études (auto-questionnaires sur l'utilisation des pesticides, des activités agricoles, ou des concentrations plasmatiques), des estimations quantitatives ou des protocoles. Plusieurs dérivés organochlorés sont significativement associés avec un excès de risque de cancer de la prostate, en particulier dans les approches basées sur la mesure plasmatique de ces composés et un seul d'entre eux dans l'AHS. Les données de la cohorte AGRICAN ne permettent pas pour l'instant d'identifier des substances précises, dans l'attente des analyses basées sur la matrice cultures-expositions, actuellement en cours. Il est donc difficile de conclure, au regard des études actuellement disponibles, à une cohérence des relations dose-réponse entre expositions aux pesticides et cancer de la prostate.

De plus, les associations modérées ne permettent pas d'exclure que d'autres facteurs de risque peuvent être à l'origine de l'excès de risque observé chez les agriculteurs et les travailleurs de la production. Le rôle du dépistage et l'implication de l'alimentation pourraient être étudiées plus en détail dans les futures études observationnelles.

Les données toxicologiques et mécanistiques publiées depuis l'expertise Inserm suggèrent qu'une exposition à certaines substances actives et familles de substances (organophosphorés et organochlorés) induirait un déséquilibre direct ou indirect du niveau des hormones sexuelles, et plus particulièrement du ratio œstrogène/testostérone, impliqué dans la cancérogénèse de la prostate. A noter que, comme il est rappelé dans l'expertise Inserm 2019 : « *de nombreuses substances actives, pour lesquelles il existe des données mécanistiques pouvant suggérer une implication dans le cancer de la prostate, n'ont toujours pas fait l'objet d'études épidémiologiques.* »

Les données les plus récentes vont dans le sens des conclusions de l'expertise Inserm 2019 et n'apportent pas d'éléments supplémentaires tels qu'une confirmation des relations dose-réponse observées dans les études plus anciennes.

Pour toutes ces raisons, l'expertise de l'Anses conclut qu'au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ses travaux, il existe bien un excès de risque de cancer de la prostate chez les personnes exposées aux pesticides et qu'il est probable que cet excès de risque soit imputable à l'exposition aux pesticides.

CHLORDÉCONE

L'expertise collective Inserm 2019 conclut que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate est vraisemblable. Cette conclusion s'appuie sur une seule étude cas-témoins Karuprostate montrant une association significative ainsi qu'une relation dose-réponse et sur une analyse des données toxicologiques et mécanistiques existantes soutenant le rôle du chlordécone comme promoteur tumoral. Les études les plus récentes sont également peu nombreuses et confirment les résultats de l'expertise Inserm.

Pour toutes ces raisons, l'expertise de l'Anses conclut qu'au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ses travaux, il existe bien un excès de risque de cancer de la prostate chez les personnes exposées au chlordécone et qu'il est probable que cet excès de risque soit imputable à l'exposition au chlordécone.

5.7 Étape IV : Extraction des informations complémentaires

L'étape IV d'extraction des informations complémentaires issues du corpus de publications analysées permet de rassembler des informations utiles à la création d'un tableau de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations à l'attention des CRRMP.

Suite aux discussions avec l'ensemble des experts, les informations pertinentes à recenser sont les suivantes : les relations dose-réponse, les secteurs à sur-risque de cancer de la prostate identifiés dans la littérature épidémiologique, et le temps de latence, c'est-à-dire le délai entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie (ou plutôt le diagnostic de la maladie), ici le cancer de la prostate.

RELATIONS DOSE-RÉPONSE

La relation dose-réponse est une information qui sert à la fois à étayer les preuves d'une éventuelle relation causale (Hill 2015) mais aussi à renseigner une durée et/ou une dose cumulée d'exposition minimale.

Plusieurs études ont étudié l'existence d'une relation dose-réponse entre l'utilisation de pesticides et le cancer de la prostate.

Trois de ces études proviennent de la cohorte AHS. Pour rappel, il s'agit d'une étude prospective incluant 52 394 applicateurs privés de la Caroline du Nord et de l'Iowa et 4 916 applicateurs commerciaux de l'Iowa, ayant utilisé des pesticides entre 1993 et 1997. Les cancers incidents de la prostate ont été recueillis entre l'inclusion et des dates de point variables selon les 3 études, les données étant mises à jour régulièrement. L'exposition aux pesticides a été recueillie à l'aide de deux auto-questionnaires, le premier renseignant l'utilisation vie entière (jamais vs au moins une fois) de 50 pesticides, ainsi que la durée (en années) et le nombre moyen de jours par an pour 22 substances pour les 57 310 sujets. Le second auto-questionnaire, rempli par 25 291 sujets, concerne l'exposition (fréquence et durée) des 28 autres pesticides. Un troisième questionnaire a été administré 5 ans après l'inclusion chez 36 342 sujets sur les expositions aux pesticides survenues depuis l'inclusion.

L'exposition aux pesticides des sujets n'ayant pas répondu à ce dernier questionnaire a été estimée par une imputation multiple.

L'exposition cumulée aux pesticides a été estimée de deux façons :

- tout d'abord par le nombre cumulé de jours d'utilisation des pesticides vie entière ;
- et d'autre part par le nombre cumulé de jours d'utilisation des pesticides vie entière pondéré par l'intensité d'exposition. Celle-ci a été estimée en fonction du statut, des méthodes d'application, de réparation des matériels agricoles ou de l'utilisation d'équipement de protection individuelle.

Les données recueillies lors des deux phases ont été agrégées pour obtenir les estimations cumulées d'exposition, pondérées ou non. Ces expositions cumulées ont ensuite été réparties en 5 catégories : non exposés et les quartiles. Les analyses ont reposé sur une régression de Poisson, en prenant en compte plusieurs facteurs d'ajustement : l'âge à l'inclusion, la race, l'état, le tabagisme, les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les parents du premier degré, la consommation de fruits, et la pratique de sport en hiver. L'IMC a été pris en compte en plus pour les analyses des composés organochlorés.

Une première étude a été publiée en 2013 (Koutros et al. 2013) portant sur les cas de cancer de la prostate enregistrés jusqu'au 31 Décembre 2007. Seuls les pesticides associés à au moins 15 cas de cancer de la prostate parmi les exposés ont été analysés. Deux analyses ont été conduites, une sur les facteurs de risque associés à l'ensemble des cas de cancer de la prostate incidents (n=1962), et une seconde sur les facteurs de risque associés aux cancers de la prostate incidents dit agressifs (n=919), avec ou sans prise en compte d'un délai (latence) de 15 ans entre l'incidence et la dernière exposition retenue.

Parmi les 18 pesticides étudiés, seul le fonofos présente une relation dose-réponse entre le nombre de jours cumulés et l'incidence globale du cancer de la prostate (RR allant de 1,00 à 1,38 selon le quartile d'exposition, p tendance = 0,03). Trois insecticides organophosphorés, sur les 9 étudiés, présentent une relation dose-réponse avec **les cancers de la prostate les plus agressifs : le fonofos à nouveau (RR de 1,00 à 1,63 [1,22-2,17], p tendance < 0,001), le malathion (RR de 1,00 à 1,43 [1,08-1,88], p tendance = 0,04) et le terbufos (RR de 1,00 à 1,29 [1,02-1,64], p tendance= 0,03).** Un seul insecticide organochloré (aldrine), sur les 7 étudiés, **présente une relation dose-réponse significative avec les cancers de la prostate agressifs (RR de 1,00 à 1,49 [1,03-2,18], p tendance = 0,02).** Il est à noter que l'association avec l'ensemble des cas de cancer de la prostate est également proche de la significativité pour cette substance (RR de 1,00 à 1,25 [0,97-1,63], p tendance = 0,07).

Aucune association n'a été notée avec les 2 dérivés de la triazine retenus.

Une seconde étude, publiée en 2015, s'est intéressée au diazinon (Jones et al. 2015) reprenant la même méthodologie que précédemment chez 22 830 sujets. Le suivi des cancers de la prostate a été étendu jusqu'à fin 2010 et l'exposition cumulée a été catégorisée en tertiles. Aucune association significative n'a été observé pour le diazinon et l'incidence globale du cancer de la prostate (n=1291, RR de 1,00 à 1,16, p tendance = 0,64) ou les cancers de la prostate agressifs (n=656, RR de 1,00 à 1,29, p tendance = 0,22).

Une troisième étude (Pardo et al. 2020) a été publiée récemment, venant compléter les résultats publiés précédemment sur d'autres pesticides. Le suivi a été poursuivi jusqu'à fin 2014 pour la Caroline du Nord, et fin 2015 pour l'Iowa. Les déclarations des sujets sur les périodes d'utilisation des pesticides ont été confrontées aux données de plusieurs sources gouvernementales sur les autorisations de mise sur le marché et de retrait. L'exposition a été considérée sur la base du premier questionnaire selon la catégorie 'jamais vs au moins une fois chez 20 923 sujets dont 883 sujets présentant un cancer de la prostate agressif, et chez 18 933 sujets, dont 734 cas de cancer de la prostate agressif, ayant répondu au second et/ou troisième questionnaire. Seuls les sujets ayant répondu à ce dernier ont également bénéficié d'une analyse selon la durée d'exposition en trois catégories (non exposés, <médiane, ≥ médiane). Les analyses ont cette fois reposé sur un modèle de Cox. Les ajustements restent inchangés par rapport à l'étude de Koutros et al, à l'exception de la prise en compte de la co-exposition à certains insecticides (malathion, fonofos, aldrin et terbufos). Parmi les 20 pesticides analysés sur la base du premier questionnaire, **seul le diméthoate est associé significativement au risque de cancer de la prostate agressif (HR = 1,37 [1,04-1,80])**. Parmi les 19 pesticides analysés sur la base du second questionnaire, seul le **triclopyr** présente une relation significative mais inverse avec le risque de cancer de la prostate agressif (HR = 0,68 [0,48-0,95]). **Une relation dose-réponse significative et négative est retrouvée pour cette substance selon la durée d'exposition catégorisé sur la médiane (HR = 0,44 [0,26-0,77] pour une durée > 4ans).**

Des données de relations dose-réponse entre pesticides et cancer de la prostate provenant de la cohorte AGRICAN ont également été publiées. Cette cohorte a inclus entre 2005 et 2007 des agriculteurs volontaires âgés de plus de 18 ans et affiliés au régime de sécurité sociale de la MSA pendant au moins 3 ans, et vivant dans un des 11 départements pourvus d'un registre des cancers. Un auto-questionnaire détaillé a été recueilli, concernant en particulier la réalisation de 18 activités agricoles (5 d'élevage et 13 de cultures), les tâches spécifiques associées à ces activités, ainsi que des activités plus générales (maintenance et réparation du matériel agricole et de traitement par pesticides, etc.).

Les résultats concernant le cancer de la prostate ont été publiés en 2016 (Lemarchand et al. 2016). 81 961 sujets dont 1 496 sujets atteints de cancer de la prostate au 31 Décembre 2009 ont été inclus. Les expositions aux différentes activités ont été considérées, soit sur la base du 'jamais vs au moins un fois', soit sur la base de la durée, de la surface cultivée ou du nombre de bêtes le cas échéant. Les analyses ont reposé sur un modèle de Cox, avec ajustement sur le niveau d'éducation, le tabagisme, l'IMC et la zone géographique. Parmi l'ensemble des activités étudiées globalement, seule l'activité « prairies » a été associée significativement à un excès de cancer de la prostate (HR = 1,16 [1,01-1,33]). **Des relations dose-réponse sont suggérées pour certaines activités en lien avec l'élevage comme la traite de plus de 150 têtes (vs moins de 150, HR = 1,97 [1,01-3,86], p tendance = 0,20) ou l'utilisation d'insecticides sur le bétail (> 150 têtes : HR = 1,59 [1,02-2,48], p tendance = 0,01) mais pas avec la durée de réalisation de ces tâches.** De même, plusieurs activités de culture semblent présenter une relation dose-réponse selon la surface cultivée : **l'activité de fenaison en prairie pour une surface >60 ha (vs <60Ha, HR = 1,52 [1,10-2,09], p tendance = 0,06), la moisson de blé pour une durée de 40 ans et plus (HR = 1,27 [1,02-1,58], p tendance = 0,18), ou enfin l'utilisation de pesticides dans l'arboriculture pour une surface de 25 ha et plus (HR = 2,28 [1,08-4,80], p tendance = 0,02) ou la récolte**

pendant plus de 40 ans (HR = 1,31 [0,93-1,84], p tendance = 0,04) ; sur 25 ha et plus (HR = 1,97 [0,94-4,16], p tendance = 0,05).

Une autre étude de type cas-témoins a également décrit des relations dose-réponse. L'étude de Pi et al. (Pi et al. 2016) porte sur 60 cas incidents de cancer de la prostate et 60 témoins en population hospitalière. Un dosage de composés organochlorés a été effectué dans les deux populations. Une relation dose-réponse est ainsi rapportée pour 3 dérivés organochlorés répartis en tertiles (p,p'-DDE, dernier tertile : OR = 5,67 [2,37-13,54], p tendance < 0,01 ; p,p'-DDD : OR = 2,35 [1,07-5,16], p tendance < 0,01 ; p,p'-DDT : OR = 2,35 [1,07-5,16], p tendance < 0,01). Des associations moins claires sont suggérées avec l'heptachlor et l'hexachlorocyclohexane.

Une autre étude cas-témoins nichée dans une cohorte (Lim et al. 2017) a également comparé les dosages de 19 pesticides organochlorés parmi 110 cas incidents de cancer de la prostate et 256 sujets contrôles. Les analyses ont reposé sur un modèle de Cox, ajusté sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, et l'activité physique. Des concentrations plus importantes et significatives sont retrouvées chez les cas par rapport aux sujets contrôles pour tous les organochlorés dosés (β -HCH, p,p'-DDE, p,p'-DDT, p,p'-DDD, haptachlor et nonachlor) mais seul ce dernier composé présente une **relation dose-réponse à la limite de la significativité (HR = 1,60 [0,99-2,58], modèle continu)**.

Enfin, deux analyses de la même étude sur l'exposition au chlordécone et le cancer de la prostate ont été publiées. La première étude a porté sur la comparaison de la concentration en chlordécone, répartie en quartile, parmi 623 hommes atteints d'un cancer de la prostate et 671 témoins pris en population générale. Une approche de l'exposition cumulée a également été calculée en tenant compte de la concentration en chlordécone et du nombre d'années passées en Guadeloupe. **Une relation dose-réponse est observée avec ces deux paramètres d'exposition, avec un OR de 1,00 à 1,77 [1,21-2,58] pour le premier indicateur (p tendance = 0,002), et de 1,00 à 1,73 [1,04-2,88] pour le second (p tendance = 0,004)**. La seconde analyse s'est intéressée aux dosages de dérivés organochlorés dans la même population d'étude, avec des effectifs similaires (576 cas et 655 contrôles). **Une relation dose-réponse est cette fois retrouvée entre la concentration plasmatique en DDE (répartie en quintiles) et le risque de cancer de la prostate (OR de 1,00 à 1,53 [1,02-2,30], p tendance = 0,01)** après ajustement sur l'âge, le diabète de type 2, la consommation d'alcool, le rapport taille/ hanche, la concentration plasmatique en lipides totaux et le taux de PCB-153. **La relation précédente, avec la concentration en chlordécone, était également retrouvée dans cette analyse, en ajustant sur le DDE ou le PCB-153.**

En conclusion, plusieurs publications ont rapporté des relations dose-réponse significatives entre certains pesticides ou activités et le risque de survenue de cancer de la prostate. Certaines de ces associations retrouvent des mesures d'association fortes pouvant résulter d'une meilleure définition de l'exposition. Toutefois, les données disponibles restent parcellaires selon les substances étudiées. De plus, les études analysant les mêmes substances sont très peu nombreuses, rendant difficile la reproductibilité et par conséquent la confirmation des résultats observés.

SECTEURS D'ACTIVITÉS/TÂCHES POUR LESQUELS UN EXCÈS DE RISQUE A ÉTÉ IDENTIFIÉ DANS LA LITTÉRATURE

Les secteurs à sur-risque de cancer de la prostate ont été identifiés dans la littérature épidémiologique et en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte AGRICAN (Lemarchand et al. 2016). Il est important de noter que ces résultats ne proviennent que d'une seule étude et que l'identification de ces secteurs ne préjuge pas de l'absence de risque pour des secteurs non mentionnés dans ce paragraphe, qui pour la plupart n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques.

Les résultats de l'étude de Lemarchand et *al.* ont permis de mettre en évidence des secteurs d'activités ou des tâches associées à des excès de risque de cancer de la prostate :

- la récolte des foins : HR 1,18; IC 95 % [1,0-1,36] ;
- le traitement des semences de blé ou d'orge : HR 1,16; IC 95 % [1,01-1,34] ;
- le semis : HR 1,26; IC 95 % [1,06-1,51] et la récolte de plants de tabac : HR 1,29; IC 95 % [1,08-1,54] ;
- l'exposition en tant qu'utilisateurs de pesticides dans les activités agricoles suivantes :
 - prairies : HR 1,16 ; IC 95 % [1,01–1,33] ;
 - élevage bovins : HR 1,16 ; IC 95 % [0,99-1,36] ;
 - culture de tabac : HR 1,17 ; IC 95 % [0,99-1,38] ;
 - culture du blé ou de l'orge : HR 1,17; IC 95 % [1,03-1,34] ;
 - cultures fruitières de plus de 25ha : HR 2,28; IC 95 % [1,08-4,80] ;
 - traitement des semences d'orge et de blé : HR 1,17 ; IC 95 % [1,03-1,34].

TEMPS DE LATENCE

Les informations relatives au temps de latence, c'est-à-dire au délai entre le début de l'exposition et la survenue du cancer de la prostate sont quasi-inexistantes. L'histoire naturelle de la maladie à partir de la première transformation cellulaire et son âge tardif de survenue (l'âge moyen au diagnostic est de 70 ans en 2015) laissent à penser que l'évolution de ce cancer est lente par rapport à certains cancers solides. Il est, par conséquent, difficile de trancher entre un délai de latence de 20, 30 ou 40 ans. Au cours de son audition (annexe p.285), Pierre Lebaillly, coordinateur de la cohorte AGRICAN, a confirmé que ce délai de latence n'était pas stabilisé dans la littérature scientifique. Au sein de la cohorte AGRICAN, les analyses de sensibilité n'ont pas permis d'observer des différences dans les associations, si des temps de latence de 10, 15 ou 20 ans étaient considérés.

En résumé, il paraît opportun de considérer un temps de latence d'au moins dix ans mais les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'apporter de précision sur cet aspect de la relation entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate.

5.8 Étape V : Synthèse - expression des conclusions et informations complémentaires

La dernière étape (Étape V) synthétise les conclusions des différentes étapes du processus d'évaluation du poids des preuves permettant *in fine* de conclure à l'existence d'une relation causale entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides en générale et au chlordécone en particulier. Cette dernière étape permet également de rappeler les informations complémentaires pertinentes.

ÉTAPE I : Questions causales retenues pour l'évaluation du poids des preuves :

- Question 1 : Existe-t-il une relation causale entre l'exposition aux pesticides, en général, et le risque de survenue du cancer de la prostate ?
- Question 2 : Existe-t-il une relation causale entre l'exposition au chlordécone, en particulier, et le risque de survenue du cancer de la prostate ?

ÉTAPE II : Conclusions des revues institutionnelles et méta-analyses complémentaires :

Question 1 : Pesticides

À partir des données disponibles en 2013, l'expertise collective Inserm 2013 avait conclu à la *« présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides, sans distinction de familles chimiques ou de substances actives, chez les agriculteurs, chez les applicateurs de pesticides et chez les ouvriers de l'industrie de production de pesticides et le risque de survenue du cancer de la prostate »*. Les résultats de la mise à jour de l'expertise collective 2013 publiés en 2019 confirment, en prenant en compte les résultats de nouvelles études épidémiologiques, *« que les populations résidentes en milieu rural ou exerçant une activité professionnelle dans le secteur agricole sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que la population générale »* (Tableau 38) .

La méta-analyse Krstev et al. (Krstev and Knutsson 2019) inclut 17 études publiées jusqu'en 2015 ; les résultats suggèrent une augmentation modérée de risque de cancer de la prostate chez les sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux non exposés : métaRR = 1,15 [1,01-1,32]; I² = 84 %, avec une hétérogénéité entre les études incluses assez forte, hétérogénéité possiblement expliquée par un mélange d'études d'incidence, de mortalité, de cohortes et d'études cas-témoins.

Question 2 : Chlordécone

L'expertise collective Inserm 2013 a conclu qu'« *il existait une présomption forte d'un lien entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate* ». D'après la mise à jour 2019 : « *en accord avec les conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013 et à la lumière des données scientifiques existantes à ce jour, son actualisation en 2019 conclut que la relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate est vraisemblable* » (Tableau 38).

Aucune nouvelle revue systématique publiée depuis et de qualité adéquate n'a été retrouvée.

Tableau 38 : Niveaux de preuves définis par l'expertise collective Inserm de 2013 et sa mise à jour de 2019, pour la présomption d'un lien avec la survenue d'un cancer de la prostate

Expositions	Population	Présomption de lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs	Forte
	Applicateurs	Forte
	Ouvriers de l'industrie de fabrication	Forte
Organochlorés Chlordécone	Population générale	Forte

Conclusions à l'étape II :

Conformément à la méthodologie générale d'expertise, le GT a été amené à exprimer les conclusions de l'étape II selon la terminologie suivante : relation causale non classable, possible, probable ou avérée.

Dans le cas présent, au vu des éléments présentés dans la revue institutionnelle et la méta-analyse, le GT a évalué la relation causale comme probable. De même pour le chlordécone.

ÉTAPE III :

Conclusions revues à l'appui des études épidémiologiques individuelles postérieures (Étape IIIa) :

Les nouvelles données épidémiologiques confirment et renforcent le classement proposé à l'étape II. Les preuves scientifiques disponibles se consolident avec le temps, même si certaines limites inhérentes à l'étude de ces expositions chroniques complexes et multiples demeurent. La relation causale entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate est ainsi considérée comme probable à l'issue de l'étape IIIa. De même pour le chlordécone.

Conclusions des études mécanistiques et chez l'animal (Étape IIIb) :

Les données indiquent que de nombreux pesticides sont en mesure de déséquilibrer de manière directe ou indirecte le niveau des hormones sexuelles, et plus particulièrement le ratio œstrogène/testostérone, un des paramètres clés dans le développement du cancer de la prostate.

Certains pesticides pourraient également favoriser la progression du cancer de la prostate, soit par leur activité pro-angiogénique, soit en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules de cancer de la prostate (Chlordécone, Chlorpyrifos, DDT/DDE).

De plus, d'après les données disponibles chez des rongeurs, certains pesticides induisent des modifications épigénétiques intergénérationnelles et/ou trans-générationnelles (Chlordécone, Glyphosate, Vinclozoline) associées à des lésions et aberrations histologiques des cellules prostatiques caractéristiques des tumeurs de la prostate chez les générations descendantes (Vinclozoline).

Les données publiées ces deux dernières années ainsi que celles issues de l'expertise de l'Inserm de 2019 sont en faveur d'une participation plausible (plausibilité biologique) des pesticides en général et du chlordécone en particulier au processus de cancérogenèse de la prostate chez l'homme.

Conclusions à l'issue de l'étape III :

L'expertise de l'Anses conclut qu'au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ces travaux, il existe bien un excès de risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs, et qu'il est probable que cet excès de risque soit imputable à l'exposition aux pesticides, sans qu'il soit possible d'identifier précisément les substances et familles de substances impliquées.

La relation causale entre chlordécone et risque de cancer de la prostate est également jugée probable, sur la base d'un excès de risque de cancer de la prostate chez les personnes exposées au chlordécone et qu'il est probable que cet excès de risque soit imputable à l'exposition au chlordécone.

ÉTAPE IV : Informations complémentaires

Relations dose-réponse :

Plusieurs publications ont rapporté des relations dose-réponse significatives entre certains pesticides ou activités et le risque de survenue de cancer de la prostate. Certaines de ces associations retrouvent des mesures d'association fortes, supérieures à 2, pouvant résulter d'une meilleure définition de l'exposition. Toutefois, pour cohérentes que soient ces données, les données disponibles restent parcellaires et ne permettent pas de conclure.

Secteurs d'activités/tâches présentant un excès de risque :

Les secteurs à sur-risque de cancer de la prostate identifiés dans la littérature ne proviennent que d'une seule étude et l'identification de ces secteurs ne préjuge pas de l'absence de risque pour les autres secteurs, qui pour la plupart n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques.

Temps de latence :

Il n'existe pas d'éléments scientifiques permettant d'argumenter un temps de latence particulier qui peut aller jusqu'à 40 ans. Toutefois, l'évolution naturelle de la maladie conduit à retenir de manière arbitraire une latence minimale de 10 ans. Il n'y a pas d'éléments épidémiologiques permettant de proposer une valeur maximale.

ÉTAPE V : Synthèse des arguments de causalité à l'issue de l'intégration des lignes de preuves

Question 1 : Pesticides

Arguments en faveur d'une relation causale :

- de « nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses ont souligné la présence d'un excès de risque de survenue du cancer de la prostate, estimé entre 7 et 12 %, chez les populations rurales ou agricoles et entre 12 à 28 % lorsque sont considérés

plus spécifiquement les utilisateurs de pesticides en milieu professionnel ou chez les employés d'usines de production de pesticides » (Expertise collective Inserm 2013) ;

- ces résultats proviennent notamment de deux larges études de cohorte prospectives conduites en milieu professionnel agricole, l'une lancée aux États-Unis au début des années 1990 (AHS) et l'autre, plus récente, suivie en France depuis le milieu des années 2000 (AGRICAN) ;
- des résultats concordants ont été retrouvés dans plusieurs études cas-témoins conduites dans différents pays et des méta-analyses et ce en dépit de l'hétérogénéité des situations d'exposition étudiées et des erreurs de mesure de l'exposition qui tendent à diluer les mesures d'association ;
- certaines tâches / cultures exposantes ont été retrouvées associées à un risque accru de cancer de la prostate dans la cohorte AGRICAN, qui correspond le plus aux situations d'exposition françaises ;
- il existe des données d'expérimentation *in vitro* et animale suggérant une participation plausible des pesticides au processus de cancérogénèse de la prostate ;
- des relations dose-réponse ont été retrouvées, notamment pour certaines substances dans la cohorte AHS et pour certaines activités dans la cohorte AGRICAN en fonction de la durée cumulée, du nombre d'animaux ou du nombre d'hectares traités ; les résultats sont toutefois hétérogènes et trop peu de substances encore ont été caractérisées. Certains des risques observés dans ces études sont forts ;
- lorsque des méthodes avancées d'analyse statistique sont utilisées pour comparer une cohorte de travailleurs à la population générale (analyse causale dans la cohorte AHS, permettant de prendre en compte le biais du travailleur sain et plus globalement, la confusion non mesurée, liée notamment à la corpulence ou aux antécédents familiaux), les résultats mettent en évidence une mortalité élevée par cancer de la prostate.

Sources d'imprécision et d'incertitude (études mécanistiques et chez l'animal) :

- le cancer de la prostate est un processus lent qui fait intervenir des mécanismes moléculaires variés et différents en fonction du stade tumoral, ce qui en complique l'étude ;
- le rôle précis des hormones sexuelles dans le processus de cancérogénèse est encore débattu, même si le cancer de la prostate fait partie des cancers dits « hormono-dépendant » ;
- pour nombre de composés, les études portant sur la cancérogénicité prostatique sont encore peu nombreuses et peu robustes ;
- beaucoup de données sont en effet soit issues de modèles *in vitro* dont la prédictibilité reste à définir, soit de modèles *in vivo* éloignés de l'humain (poissons zèbres...).

Sources d'imprécision et d'incertitude (études épidémiologiques) :

- il existe une importante hétérogénéité entre les résultats des études par substance, familles de substances, activités ou tâches potentiellement exposantes aux pesticides, tous n'étant pas convergents ;

- certains pesticides considérés sont d'utilisation assez récente (5 à 15 ans), ce qui peut expliquer l'impossibilité de conclure s'agissant d'excès de cas de cancer de la prostate en lien avec des expositions vraisemblablement plus anciennes ;
- l'évaluation précise de l'exposition aux pesticides, que ce soit globalement ou par type de culture, est difficile dans les études épidémiologiques et cela d'autant plus que les expositions sont multiples et remontent parfois à plusieurs dizaines d'années ;
- cette évaluation imprécise de l'exposition (le plus souvent sans notion de dose cumulée) peut entraîner d'une part, de faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées (OR, RR, Méta-RR) dus à un effet de « dilution » (biais de classement non différentiel), d'autre part, la difficulté à mettre en évidence des relations dose-réponse, argument très important dans l'évaluation d'un lien de causalité ;
- les faibles ordres de grandeur des mesures d'association observées, bien qu'au moins en partie liés à ces limites inhérentes à la réalité des expositions et aux outils de mesures disponibles, conduisent à l'impossibilité formelle d'exclure totalement un biais de confusion résiduel. Cette confusion résiduelle pourrait provenir d'autres facteurs de risque du cancer de la prostate présents dans l'environnement agricole (cf. discussion ci-dessous).

Examen des arguments concurrents (dans l'interprétation des excès de risque) :

- l'activité physique au travail semble être un facteur qui, au contraire, atténuerait la mesure de l'association chez les agriculteurs, dans la mesure où il semble protecteur vis-à-vis de ce cancer ;
- les expositions au chrome et le travail posté, facteurs de risque également associés au cancer de la prostate, ne sont pas très répandus chez les agriculteurs qui peuvent être amenés à travailler de nuit pendant les périodes de vêlage et les récoltes de céréales mais seulement quelques jours dans l'année et ne sont donc pas considérés comme des facteurs de confusion potentiels ;
- le comportement lié au dépistage (biais de surveillance des travailleurs exposés aux pesticides) n'a pas à notre connaissance pu être objectivé en l'état des données disponibles ;
- certaines prédispositions génétiques sont connues en population générale mais n'ont pas de raison de se retrouver plus souvent parmi les populations rurales et agricoles ;
- certaines hypothèses rapportées en audition n'ont fait l'objet d'aucune vérification publiée : existence d'autres facteurs de risque, encore inconnus, évoqués dans l'interprétation de l'association de la culture de prairies à un excès de risque de cancer de la prostate alors que les pesticides sont peu utilisés ;
- la recherche d'autres facteurs de risque est d'autant plus difficile que les agriculteurs ont globalement un mode de vie plus sain que celui de la population générale et sont donc globalement en meilleure santé que la population générale.

En conclusion, à ce jour, les connaissances disponibles n'étayaient pas les hypothèses concurrentes et ne permettent pas d'identifier des facteurs plausibles expliquant les excès de

risque observés, autres que les pesticides et ceux déjà pris en compte par différents ajustements dans les études épidémiologiques.

Question 2 : Chlordécone

Arguments en faveur d'une relation causale :

- une association entre concentration plasmatique en chlordécone et risque de cancer de la prostate a été observée dans l'étude Karuprostate, avec une relation dose-réponse significative ;
- la relation dose-réponse est observée à la fois avec la concentration plasmatique en chlordécone, et chez les exposés, avec un indicateur d'exposition cumulée (calculé en multipliant la concentration en chlordécone par le nombre d'années passées en Guadeloupe depuis 1973, début de l'utilisation du chlordécone) ;
- de nombreux facteurs de confusion potentiels ont été examinés et pris en compte dans l'analyse si nécessaire (facteurs de risque de cancer de la prostate comme l'âge ou les antécédents familiaux, mais également antécédents de dépistage et concentration plasmatique en lipides) ;
- des analyses complémentaires de ces données, avec une limite de détection plus faible, des méthodes statistiques plus avancées (imputations multiples pour traiter les valeurs manquantes) et la prise en compte de facteurs de confusion complémentaires (autres pesticides) ont confirmé ces résultats ;
- une étude portant sur le suivi des cas de Karuprostate a également mis en évidence une association entre concentration plasmatique en chlordécone au diagnostic et risque de récurrence biochimique, avec une relation dose-réponse significative, suggérant un rôle du chlordécone dans la progression tumorale ;
- les éléments de preuve issus des données toxicologiques et mécanistiques sont en faveur d'une participation du chlordécone au processus de cancérogénèse de la prostate, et montrent qu'une relation entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate est biologiquement plausible.

Arguments concurrents et sources d'incertitude :

- la principale source d'incertitude est que les résultats sur l'exposition au chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate proviennent d'une seule étude, et qu'ils n'ont pas pu être reproduits jusqu'à présent.

5.9 Conclusions

L'expertise de l'Anses conclut qu'au regard de la littérature disponible au moment de la réalisation de ces travaux :

- il existe un excès de risque significatif et reproductible de cancer de la prostate chez les populations exposées aux pesticides ;
- les éléments de preuve épidémiologique convergent globalement pour admettre une telle relation, alors même que les études épidémiologiques peuvent être en difficulté pour caractériser l'effet de l'exposition aux pesticides, en raison de leur nombre, de l'existence de co-expositions multiples et d'une traçabilité lacunaire ;
- les données mécanistiques et toxicologiques confortent les données épidémiologiques et soutiennent l'hypothèse d'une relation causale ;
- il n'y a pas à ce jour d'hypothèses concurrentes clairement identifiées.

Sur la base de ces arguments, le GT MP de l'Anses considère que la relation entre l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, et le risque de cancer de la prostate est jugée probablement causale, sans qu'il soit possible d'identifier précisément les substances et familles de substances impliquées.

6 Exploration des dynamiques de sous reconnaissance en maladie professionnelle

Comme souligné dans le guide méthodologique du GT (Anses 2020b), les problèmes de sous-déclaration et de sous-reconnaissance des maladies professionnelles sont des phénomènes reconnus, qu'il est important de prendre en compte dans le travail d'expertise.

C'est dans cette perspective que ce chapitre s'interroge sur les différentes connaissances et incertitudes, qualitatives comme quantitatives, existantes quant aux sous-déclaration et sous-reconnaissance du cancer de la prostate, lié ou non à une exposition professionnelle aux pesticides et plus largement des maladies professionnelles liées à une exposition aux pesticides.

Là encore, des données d'organismes publics ont été mobilisées. Elles ont été complétées par celles issues de la littérature en sciences sociales. Leurs contenus comme les limites et questions que ces données soulèvent sont renseignés. Le GT MP a également procédé à des auditions auprès d'organismes identifiés par le GT comme organismes pertinents pour cette saisine car pouvant recenser des travailleurs exposés aux pesticides et au chlordécone en particulier, du fait de l'accompagnement de ces travailleurs dans des démarches de reconnaissance en MP⁷⁰ :

- le Collectif de soutien aux victimes des pesticides de l'Ouest (CSVPO) ;
- Phyto-Victimes (PV) ;
- le Collectif des ouvriers/ères agricoles et de leurs ayants droit empoisonnés par les pesticides (COAADEP-Martinique) ;
- la CGT Martinique (CGTM) ;
- et le GIS COP 84.

En effet, il est apparu pertinent au GT MP de compléter les données recensées dans la littérature par des informations du terrain et des expériences des personnes directement concernées, que cette même littérature ne recense pas nécessairement.

Existe-t-il des évaluations chiffrées disponibles de la sous-déclaration et de la sous-reconnaissance (différence entre le nombre de cas attendus à partir des données épidémiologiques et d'exposition, et le nombre de cas reconnus) du cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone ? Quelles sont leurs limites ?

Les phénomènes de sous-déclaration (non recours au droit) et de sous-reconnaissance (non accès au droit) ne peuvent être, par définition, quantifiés facilement. Une manière

⁷⁰ Les comptes rendus de chaque audition sont annexés au présent rapport, voir annexes p.296, p.299, p.305, p.308, p.312.

d'appréhender l'ampleur de ces phénomènes est de recenser le nombre de cas de cancer de la prostate attribués à une exposition professionnelle aux pesticides dans la littérature scientifique, idéalement en France. À défaut, on peut tenter de recenser les fractions de cancers de la prostate attribuables à de telles expositions, estimées dans des pays similaires, et les appliquer aux données d'incidence françaises.

Cependant, peu d'études épidémiologiques ont entrepris de quantifier les cas de cancer attribuables aux pesticides en contexte professionnel. Parmi ces études, toutes ne prennent pas en compte le cancer de la prostate parmi les pathologies considérées⁷¹. Une étude récente, l'étude du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) portant sur l'incidence des cancers en 2015 en France, inclut le cancer de la prostate (Marant Micalef 2019).

L'étude estime que 166 cancers de la prostate diagnostiqués chez des hommes en 2015 sont attribuables à une exposition professionnelle passée, soit une fraction attribuable de 0,4 %. La majorité de ces cas est cependant attribuée à une exposition au cadmium (n=150) ; les 16 autres cas sont attribués à une exposition au malathion, un pesticide classé par le CIRC comme probablement cancérigène (Groupe 2A). Seuls trois pesticides ont été pris en compte dans cette étude : le lindane (Groupe 1), le diazinon et la malathion (Groupe 2A) et, parmi ces substances, seul le malathion est considéré pour son association avec le cancer de la prostate. Les résultats sont reportés dans le Tableau 39 ci-dessous.

⁷¹ Par exemple, l'étude du HSE (Health and Safety Executive, Royaume-Uni) portant sur l'incidence du cancer en 2004 en Grande-Bretagne, exclut le cancer de la prostate. Elle explore le TCDD (en lien avec le cancer du poumon, le lymphome non hodgkinien et le sarcome des tissus mous) et les insecticides non-arsénicaux (cerveau, leucémie, lymphome non hodgkinien, myélome multiple).

Tableau 39 : Nombre de cas de cancer attribués à des pesticides en France (2015) (Source : Marant Micallef et al. (2019))

Agent type de cancer	Nombre de nouveaux cas de cancer attribués (2015)		
	Hommes	Femmes	Total
Lindane (Groupe 1)			
Lymphome non hodgkinien (C82-83)	28	0	28
Diazinon (Groupe 2A)			
Poumon (C33-34)	64	1	65
Lymphome non hodgkinien (C82-83)	20	0	20
<i>Total</i>	84	1	85
Malathion (Groupe 2A)			
Prostate (C61)	16		16
Lymphome non hodgkinien (C82-83)	28	0	28
<i>Total</i>	44	0	44

Par ailleurs, il faut noter plusieurs limites de ce type d'approches, qui sous-estiment la plupart du temps très largement le nombre de cas dits « attribuables », c'est-à-dire pour lesquels une exposition professionnelle a vraisemblablement contribué de manière causale. Ces limites concernent toutes un déficit de données scientifiques et de données de surveillance des expositions spécifiques à la population d'intérêt qui sont décrites dans la publication du CIRC mentionnée ci-dessus.

Au total, ces estimations sont à mobiliser de manière prudente. En l'espèce, l'étude du CIRC ne permet pas de prendre précisément la mesure de l'étendue de l'écart entre recours au droit (déclarations en maladie professionnelle) ou même accès au droit (nombre de reconnaissances/indemnisations) et cas attendus en France au regard de la force du lien causal et de l'étendue des expositions.

Existe-t-il des programmes spécifiques d'identification et de signalement des "cas susceptibles" d'être reconnus en maladie professionnelle et qui concernent le cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone⁷² ?

- *Si oui, quelles données en tire-t-on ?*
- *Quelles sont les données disponibles dans le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) ?*

⁷² Par exemple, questionnaires adressés par des Centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales portant un volet spécifique ; programmes de surveillance épidémiologique dédiés type Programme national de surveillance du mésothéliome pleural.

Les centres de consultations de pathologies professionnelles (CCPP)⁷³ sont amenés à répondre aux sollicitations de médecins et de patients sur toute question concernant un lien entre une affection médicale et une activité professionnelle. Ce type de recrutement n'est certes pas exhaustif mais il permet d'avoir des données sur l'émergence d'affections ou de nouveau lien entre une pathologie et une nuisance. Les données des CCPP alimentent notamment la base du RNV3P.

Aucun CCPP ne fait d'interrogatoire systématique des patients atteints de cancer de la prostate, comme ceci a pu se faire pour les cancers du poumon, les cancers de vessie ou les hémopathies dans certains centres sur des périodes définies par des protocoles de recherche clinique. En effet, ces interrogatoires se font en général pour des relations connues donnant accès à un TMP (ex : amiante, HAP, silice, etc.), ou dans le cadre d'études épidémiologiques.

Les données du RNV3P mettent en lumière, entre 2001 et 2018, 8 cas de cancer de la prostate qui ont été caractérisés comme relevant d'une imputabilité moyenne ou forte aux pesticides, et 2 cas considérés comme relevant d'une imputabilité faible. Ces cas concernent des hommes entre 45 et 68 ans, principalement des agriculteurs exposés à différentes catégories de pesticides, associés ou non à d'autres substances. Quelques détails inégalement renseignés (poste de travail, antécédents familiaux, durées d'exposition) sont donnés sur les malades. Ces cas sont majoritairement recensés par le CCPP de Lille et restent peu nombreux à l'échelle de l'ensemble du RNV3P. Il faut cependant rappeler qu'il s'agit de données provenant uniquement des CCPP membres de ce réseau. Il n'existe en effet pas de CCPP dans les territoires ultra-marins (sauf à la Réunion, pendant 2 ans). Il faut également rappeler que, dans le RNV3P, la caractérisation du lien d'imputabilité entre facteur de risque et pathologie est réalisée par les praticiens sur la base de leurs connaissances scientifiques et médicales, après l'analyse de données sur les parcours professionnels des patients qui peuvent être limitées.

Quelles sont les données disponibles via le signalement des maladies à caractère professionnel (MCP) concernant le cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone?

Selon le code de la sécurité sociale⁷⁴, « En vue, tant de la prévention des maladies professionnelles que d'une meilleure connaissance de la pathologie professionnelle et de l'extension ou de la révision des tableaux, est obligatoire, pour tout docteur en médecine qui peut en connaître l'existence, notamment les médecins du travail, la déclaration de tout symptôme d'imprégnation toxique et de toute maladie, lorsqu'ils ont un *caractère professionnel* et figurent sur une liste établie par arrêté interministériel, après avis du Conseil d'orientation des conditions de travail. Il doit également déclarer tout symptôme et toute maladie non compris dans cette liste mais qui présentent, à son avis, un caractère professionnel ».

⁷³ <https://www.anses.fr/fr/system/files/Anses-RNV3P.pdf>.

⁷⁴ Article L461-6 (modifié par Loi n°2015-994 du 17 août 2015 - art. 26).

Malgré son caractère obligatoire « pour tout docteur en médecine » inscrit dans la loi depuis 1945, aucun décret d'application n'est venu officialiser le circuit de signalement des MCP depuis la modification de l'article de loi en 1976. Dans les faits, le signalement des MCP repose uniquement sur des médecins du travail volontaires, dans les régions participant au « programme MCP » piloté par SPF, en partenariat avec l'inspection médicale du travail (7 régions participantes en 2017). Le recueil réalisé dans le cadre du programme MCP n'est pas exhaustif et différentes doctrines ont été observées chez les médecins du travail signalant ou non des MCP (Daubas-Letourneux 2008) (plus de détails, p.245). Dans les faits, les TMS et la souffrance psychique constituent la très forte majorité des MCP signalées.

Pour la saisine « cancer de la prostate – pesticides », la base de données MCP ne semble pas pertinente. D'une part, SPF indique que « *dans certaines régions, la MSA ne participe pas du tout au programme et par conséquent les salariés agricoles sont très peu captés* ». D'autre part, SPF souligne qu'« *il est acquis que les pathologies de type cancer dont les temps de latence sont parfois très longs et qui peuvent engendrer un arrêt de travail sont peu captés par le dispositif* ». Suite à la requête formulée par le GT MP, SPF a fourni les précisions suivantes : « *Concernant la question des cancers de la prostate issus d'une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone (pour les salariés agricoles et non agricoles), aucun cas n'a été signalé. Un seul cancer de la prostate a été enregistré entre 2007 et 2018 pour un homme mécanicien dans les Landes, avec comme agents d'exposition cadmium, mercure et sels de zinc. Il est à noter que les Antilles ne participent au programme MCP que depuis 2018.* »

Existe-t-il des données objectivant les pratiques et l'intérêt des victimes potentielles (et leurs ayants droit) à déclarer une maladie en lien avec les pesticides ?

De nombreux travaux scientifiques se sont intéressés aux pratiques de déclaration de leur maladie professionnelle par les victimes en France, et plus largement à leur engagement dans des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle (Anses 2019). Ces travaux soulignent en général les nombreuses difficultés liées à la démarche de déclaration en MP par les victimes : indépendamment de leurs pathologies ou de leurs secteurs professionnels et expositions, celles-ci rencontrent de nombreux obstacles à la mise en lien de leurs pathologies et de leur travail. Elles peuvent également hésiter à faire des démarches de déclaration parce qu'elles les jugent non prioritaires (par rapport à l'objectif de soin), incertaines ou coûteuses (d'un point de vue financier et non financier), ou stigmatisantes (vis-à-vis de leurs proches ou de leur milieu professionnel) (A. Thébaud-Mony 2006; Henry 2007; A. Marchand 2018).

Parmi ces travaux, certains se sont plus particulièrement intéressés aux travailleurs agricoles engagés dans des démarches de reconnaissance liées à une exposition aux pesticides (F. Decosse 2008; J. N. Jouzel and Prete 2014; Salaris 2014). Ils pointent que pour les travailleurs agricoles, la reconnaissance en maladie professionnelle d'une maladie liée aux pesticides est souvent difficile au vu d'obstacles rencontrés pour toutes les démarches de reconnaissance de pathologies multifactorielles à effets différés (difficulté de retracer les expositions, connaissance des risques, etc.) (A. Marchand 2016; A. Marchand 2018). Elle est également difficile alors qu'elle prend place dans des contextes politiques, professionnels et familiaux spécifiques. Au niveau politique, ces travaux insistent d'une part sur le faible soutien des institutions de développement agricole (syndicats, chambres d'agriculture, etc.), du fait de leur tropisme historique en faveur de la promotion de la technologie des pesticides comme moyen

de modernisation de l'agriculture ; et d'autre part, sur la faiblesse des organisations syndicales de salariés en agriculture en France (F. Decosse 2008; F. Decosse 2013; J.N. Jouzel and Prete 2015; J.N.P. Jouzel, G. 2021). Au niveau professionnel, ils soulignent notamment la difficulté des travailleurs indépendants à s'engager dans des démarches de reconnaissance, du fait du sentiment de responsabilité qu'ils peuvent avoir par rapport à des expositions passées (J. N. Jouzel and Prete 2014; Salaris 2014). Ces études pointent également qu'une part non négligeable de la main d'œuvre agricole exposée directement ou indirectement aux pesticides est une main d'œuvre intermittente, saisonnière, souvent étrangère et précaire, qui peut avoir du mal à identifier les risques auxquels elle est exposée, et qui peut être dépourvue des ressources favorisant les démarches de reconnaissance (F. Decosse 2008; F. Decosse 2013). Au niveau familial enfin, ces travaux montrent que les démarches de reconnaissance sont d'autant moins susceptibles d'aboutir qu'elles s'inscrivent dans un contexte de soutien familial (de l'épouse notamment) qui peut faire défaut, et qu'elles s'appuient sur des représentations genrées des risques qui n'encouragent pas les femmes à se considérer comme victimes (J.N. Jouzel and Prete 2016).

Les travaux qui portent sur les travailleurs agricoles et les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle s'intéressent essentiellement aux personnes travaillant ou ayant travaillé sur le territoire métropolitain et il n'existe pas d'études comparables s'intéressant spécifiquement à la situation des travailleurs ultra-marins en général, ou à ceux ayant travaillé dans le secteur de la banane. Pourtant de nombreuses analyses en sciences sociales et santé publique se sont intéressées aux conditions de travail et d'exposition aux pesticides en lien avec la production de banane dans d'autres contextes que la France, surtout au Costa Rica et en Equateur, deux pays gros producteurs de bananes dans le monde. Déjà en 2009, Matthieu Fintz (Fintz 2010), qui avait produit un rapport sur le chlordécone pour l'AFSSET⁷⁵, pointait ce déficit dans les recherches en France. Des travaux historiques ont ainsi insisté sur les liens entre développement de l'industrie de la banane et politiques coloniales. Parmi ces travaux, plusieurs explorent les conditions d'emploi de la main d'œuvre dans l'industrie de la banane. Ils insistent sur le fait que tout au long du 20^{ème} siècle le développement de la production de banane s'est fait au prix de l'exploitation parfois très dure et violente de la main-d'œuvre et de formes de luttes contre les organisations (syndicats, mouvements sociaux, etc.) réclamant une amélioration des conditions d'emploi et de travail des ouvriers (parfois mineurs) de la banane (S. Striffler et al. 2003; S. Striffler 2008). Plusieurs travaux explorent également la question des conditions de travail et des risques liés à l'utilisation de pesticides. Ils pointent les limites des disciplines caractérisant les risques liés à l'utilisation des pesticides (toxicologie et phytopathologie) (Brisbois 2019), mettent en évidence la perception différenciée et parfois inadéquate des risques liés aux épandages des pesticides parmi les personnes travaillant dans les exploitations de bananes (ou dans des exploitations ou des communautés jouxtant des exploitations bananières qui peuvent être concernées par des épandages aériens) (Barraza et al. 2011), et retracent la manière dont des mouvements sociaux ont cherché à modifier la perception collective des risques en général (Barraza et al. 2013) ou de certaines substances (dibromochloropropane (DBCP) ; paraquat) (Wesseling 1996; Marquardt 2002; Montegna 2010; Bohme 2015). Ces travaux peuvent être des sources d'information pour mieux caractériser l'exposition des travailleurs aux pesticides en France, même si leurs

⁷⁵ Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail.

analyses ne peuvent être extrapolées directement. Elles suggèrent que certaines caractéristiques du secteur de la production de la banane (conditions d'emploi et de travail particulièrement difficiles, précarité des populations de travailleurs, etc.) peuvent contribuer à accroître les facteurs de sous-déclaration et de sous-reconnaissance des maladies professionnelles liées aux pesticides identifiés dans la littérature.

Existe-t-il des données relatives aux connaissances ou aux pratiques des médecins vis-à-vis de l'enjeu de reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordécone ?

Une part non négligeable des travaux qui ont étudié les facteurs contribuant à la sous-déclaration et à la sous-reconnaissance des maladies professionnelles explorent spécifiquement le rôle des médecins. En France, comme dans la plupart des pays industrialisés, leur rôle est décisif à la fois pour orienter les patients vers une exploration de l'étiologie professionnelle de leur maladie et pour les accompagner dans les démarches médico-administratives. Ces travaux pointent, en général, une multiplicité d'éléments structurels qui font obstacle à l'engagement des médecins dans l'accompagnement des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle : isolement des médecins généralistes, faiblesse des relations entre médecins traitants et médecins du travail, défaut de formation sur les maladies professionnelles, complexité des procédures, craintes des représailles des médecins par les employeurs, etc. (A. Thébaud-Mony 1991; Brisacier 2008; S. Arnaud 2008; S. Arnaud, Cabut, and Viau 2010; Gisquet 2011; Marichalar 2014; A. Marchand 2018).

Concernant la question plus spécifique des connaissances ou des pratiques des médecins (traitants - spécialistes ; généralistes ; travail) vis-à-vis de l'enjeu de reconnaissance en MP des pathologies - dont le cancer de la prostate - liées aux pesticides, il n'existe pas d'étude dédiée à notre connaissance. Des travaux ont souligné le caractère relativement tardif du développement des recherches médicales et épidémiologiques concernant les effets des pesticides sur la santé des travailleurs en France en raison de plusieurs facteurs (développement tardif de l'épidémiologie, absence de soutien public à ces recherches, pressions d'intérêts économiques) (N. Jas 2007; J.N. Jouzel 2019), et ce, malgré l'intérêt pour cette question de quelques médecins dès les années 1950 (N. Jas 2010). Sur la période contemporaine, plusieurs travaux évoquent le support ou l'absence de support des médecins dans les démarches de reconnaissance entreprises par les victimes des pesticides. Ils rappellent que les travailleurs agricoles (et en particulier les exploitants) ont historiquement bénéficié d'un suivi médical professionnel plus tardif et moins important que les travailleurs du régime général (N. Jas 2010; J. N. Jouzel and Prete 2014). Ce suivi n'est pas facilité aujourd'hui pour une partie non négligeable des populations professionnelles exposées aux pesticides, par exemple les exploitants agricoles (travailleurs indépendants) ou certains salariés agricoles (saisonniers). Ces travaux soulignent que les travailleurs engagés dans des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle éprouvent des difficultés à trouver des appuis auprès d'un corps médical parfois mal formé sur l'état des connaissances

épidémiologiques et sur le système de reconnaissance des MP, notamment lorsqu'il s'agit de médecins non spécialisés sur les risques professionnels agricoles⁷⁶.

Existe-t-il des groupements d'intérêt scientifique, associations (association de malades/victimes), syndicats, qui sont engagés dans le repérage et/ou l'accompagnement des personnes susceptibles d'être concernées par une reconnaissance en maladie professionnelle d'un cancer de la prostate associé à une exposition professionnelle aux pesticides dont le chlordéone ? Informations issues d'auditions

- *Si oui : Ont-ils des données quantitatives objectivant les cas accompagnés ?*
- *Si oui : Ont-ils identifié des obstacles spécifiques à la reconnaissance ?*
- *Si oui : Ont-ils des données quantitatives et/ou qualitatives permettant d'alimenter la connaissance sur les situations de travail et d'emploi exposantes ?*

Les éléments ici présentés proviennent d'auditions par le GT MP d'organismes d'identification et de soutien aux travailleurs exposés aux pesticides que sont le CSVPO, PV, le COAADEP, la CGT Martinique (CGTM) et le GISCOP 84⁷⁷. Ils permettent de compléter ou d'illustrer utilement la mise en contexte que permet la mobilisation de données publiées et présentées plus haut.

Démarches de reconnaissance en MP et accompagnement des victimes

En métropole, le CSVPO, PV et le GISCOP 84 accompagnent des malades dans leurs démarches de reconnaissance en maladie professionnelle (CVSPO, PV, GISCOP 84, 2020).

Actuellement, le CVSPO suit 4 dossiers de demande de reconnaissance en maladie professionnelle (MP). Ils concernent 3 agriculteurs de moins de 50 ans, une agricultrice de 67 ans, tous décédés en moins d'un an. Un cinquième agriculteur, décédé d'un oligodendrogliome en 2009 a obtenu une reconnaissance en MP en 2020, 9 ans après la demande. Par ailleurs, le CSVPO a accompagné un agriculteur/éleveur et un arboriculteur aujourd'hui retraités, relevant respectivement du régime agricole et général, atteints d'un cancer de la prostate et exposés professionnellement aux pesticides. Le premier a pu récemment obtenir une reconnaissance en MP *via* la voie judiciaire. Cette reconnaissance a été permise par un défaut procédural, à savoir un retard de la MSA dans de délai de réponse. Le second a mobilisé cette même voie judiciaire, l'issue de l'instruction de son dossier n'étant pas encore connue à ce jour. Ces recours judiciaires ont été nécessaires après les refus de reconnaissance en MP formulés par les CRRMP. Un petit nombre d'autres malades également atteints de cancer de la prostate et rencontrés par le CSVPO n'ont pour le moment pas engagé de démarches de reconnaissance en MP.

⁷⁶ Brunier, S., Jouzel, J.N., Prete, G. Les sentiers de la déperdition. Médecine hospitalière et sous-reconnaissance des maladies professionnelles ». Séminaire de Sciences Po. 19 janvier 2021.

⁷⁷ Voir supra.

PV recense 25 dossiers de demande de reconnaissance en MP concernant le cancer de la prostate - parfois cumulé avec une autre pathologie (maladie de Parkinson, leucémie), associé à une exposition aux pesticides. Les activités professionnelles des demandeurs relèvent majoritairement de l'agriculture, mais des agents d'espaces verts et un aide chimiste dans une entreprise ont également fait des demandes. Certains présentent des antécédents familiaux de cancer de la prostate. 10 des 25 demandeurs sont décédés, et les ayants droit ne font pas nécessairement poursuivre les demandes de reconnaissance. Entre 2018 et 2020, 4 demandes de reconnaissance ont été faites et destinées aux CRRMP. Un dossier a été refusé, trois ont été acceptés. Parmi eux, l'un concerne un viticulteur de 48 ans ayant utilisé des herbicides et fongicides sur les vignes pendant 18 ans, après avoir été tuyauteur chaudronnier. Un autre concerne un travailleur agricole exposé aux pesticides organophosphorés pendant 26 ans.

Le GIS COP 84 est un dispositif adossé à un service d'hématologie et a orienté essentiellement des personnes atteintes d'hémopathies malignes. En 2017 et 2018, il a orienté 34 personnes exposées par leur activité professionnelle aux pesticides vers des démarches de demandes de reconnaissance en MP. 24 de ces demandes se sont faites hors du cadre des TMP. 9 ont été faites dans le cadre du TMP 59, dont 4 au titre de l'alinéa 6 (*i.e.* nécessitant un examen en CRRMP car des éléments manquent pour remplir l'ensemble des conditions du tableau). Il est encore trop tôt pour connaître l'issue de ces démarches (GIS COP 84, 2020). Deux cas de cancer de la prostate feraient également partie du groupe de patients suivi par le GIS COP 84⁷⁸.

En Martinique, le COAADEP-Martinique et la CGT-Martinique n'ont à ce jour pas connaissance de démarches de reconnaissance initiées par des malades de cancer de la prostate (COAADEP, CGTM, 2020).

Obstacles à la reconnaissance en MP

Plusieurs obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en MP ont été mentionnés par les organismes et les personnes malades dans le cadre de leurs auditions. Une grande partie des obstacles qu'ils ont mentionnés renvoient à des éléments présents dans les travaux sur la sous-reconnaissance des MP évoqués plus haut. D'une manière générale, les acteurs auditionnés soulignent en effet la complexité du système de reconnaissance des MP et la difficulté, pour les victimes, de faire aboutir des démarches de reconnaissance pour des pathologies non inscrites dans un TMP (CVSPO, PV, COAADEP, 2020). Certains acteurs auditionnés ont souligné des facteurs de sous-déclaration et de sous-reconnaissance peu étudiés dans la littérature disponible, les présentant comme particulièrement aigus dans le cas du cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides :

⁷⁸ La demande a été transmise à l'équipe médicale, laquelle au vu de sa charge de travail, ne pourra confirmer qu'ultérieurement.

- **Les représentations de la maladie et son origine professionnelle (PV, CVSPO, COAADEP, 2020)**

Différents collectifs auditionnés ont informé l'existence de « déni » chez les agriculteurs quant aux facteurs professionnels possibles de leurs maladies, notamment quand elle ne fait pas partie d'un TMP. Ce déni peut être plus important encore quand il s'agit de cancer de la prostate qui est un cancer fréquent. Par ailleurs, quand ces facteurs professionnels sont envisagés par des agriculteurs et dans le cas spécifique de l'exposition aux pesticides, les effets sanitaires sont davantage pensés en termes de cancer de la peau ou des poumons, et peu en termes de cancer de la prostate. De plus, les collectifs auditionnés ont insisté sur le fait que le cancer est une maladie qui fait figure de tabou dans le milieu agricole, un tabou particulièrement aigu dans le cadre du cancer de la prostate, touchant à l'intimité masculine.

- **La traçabilité des expositions**

Différents collectifs auditionnés ont rappelé la difficulté des personnes malades à tracer l'ensemble de leurs expositions aux pesticides pour constituer le dossier de demande de reconnaissance en MP (CSVPO, GIS COP 84, PV, 2020). Le GIS COP 84 rappelle que, quand ils existaient, les dispositifs de traçabilité des substances et travaux exposants, étaient limités. Selon PV, un exploitant agricole aura, *a priori*, moins de difficulté à faire le bilan de ses expositions passées qu'un salarié. Pour ce dernier, *a fortiori* s'il est saisonnier, il est effectivement difficile de retracer l'ensemble de ses activités et les substances (type, nombre, fréquence d'usage) associées. Il n'est pas forcément soutenu dans cette démarche par l'exploitant qui l'emploie (PV, 2020). Pour le GIS COP 84, la complexité du traçage des expositions professionnelles est particulièrement forte pour des travailleurs commençant et quittant jeunes leur activité agricole, et tombant malades des décennies plus tard (GIS COP 84, 2020).

- **Les relations avec les organismes d'assurance sociale et intérêt perçu à demander réparation**

Certaines organisations auditionnées ont également évoqué le rôle des organismes de sécurité sociale, notamment les limites des accompagnements et informations des caisses d'assurance-maladie pour les personnes malades. Selon ces organisations, quand les caisses indiquent aux demandeurs que leurs démarches ne pourront *a priori* pas aboutir, les personnes malades ne sont pas incitées à initier ou continuer leurs démarches de reconnaissance. En particulier pour les professionnels agricoles, les interlocuteurs de la MSA sont principalement administratifs. Le manque d'accompagnement proactif et social, la faible familiarisation aux maladies professionnelles des agents de la MSA n'aident pas les malades à s'engager dans des démarches de reconnaissance (CSVPO, PV, 2020). Le GIS COP 84 insiste sur les risques liés à la dématérialisation des relations entre assurés et organismes de sécurité sociale qui posera certainement problème à des personnes retraitées, âgées, des populations ouvrières précaires n'ayant pas accès ou maîtrisant difficilement Internet. Enfin, plusieurs auditionnés ont rappelé que les démarches de reconnaissance en MP débouchent sur des indemnités restreintes donc peu incitatives (CVSPO, PV, 2020) et que les démarches peuvent entraîner des coûts désincitatifs (ex : le recours à des expertises

médicales ultérieures pour fixer le taux d'incapacité permanente prévisible peut rester à la charge des malades, (GISCOP 84, 2020).

- **Obstacles particuliers liés au secteur de la banane et/ou au contexte martiniquais**

Les organisations auditionnées et basées en Martinique ont insisté d'une manière générale sur les conditions de travail et d'emploi difficiles de la main-d'œuvre du secteur de la banane. Elles ont souligné qu'il leur apparaissait nécessaire de replacer les difficultés de reconnaissance des maladies professionnelles liées aux pesticides dans un contexte plus large de marginalisation sociale et économique dont les racines se trouvent dans l'histoire coloniale de leur territoire. Elles ont également évoqué des obstacles spécifiques à la déclaration ou à la reconnaissance en MP particulièrement importants en Martinique, notamment :

- L'importance du travail non déclaré qui rend difficile l'activation des droits,
- Les difficultés administratives liées à la perte possible des documents administratifs et médicaux nécessaires aux démarches de reconnaissance en MP du fait de conditions d'habitat précaire ou fragile (*a fortiori* en cas de cyclones),
- L'accès aux soins plus difficile que sur d'autres territoires français, qui peut détourner des démarches de reconnaissance ou complexifier la fourniture des comptes rendus d'examen ouvrant les droits à la reconnaissance.

6.1 Conclusions

Le cancer de la prostate est une maladie multifactorielle, avec de longs délais de latence entre exposition et survenue de la maladie, pour laquelle il est souvent difficile de retracer les expositions aux facteurs de risque. Elle est, à ce titre, et particulièrement lorsqu'il n'existe pas de tableau, une maladie pour laquelle il est particulièrement difficile d'obtenir une reconnaissance de son origine professionnelle. Les demandes de reconnaissance (et *a fortiori* les reconnaissances) en MP de cette maladie en lien avec une exposition aux pesticides sont aujourd'hui extrêmement peu nombreuses. Au-delà des caractéristiques intrinsèques de la maladie, plusieurs mécanismes favorisent sa sous-reconnaissance. Certains concernent l'ensemble des maladies professionnelles (engagements limités dans les démarches de reconnaissance du corps médical, des organismes de sécurité sociale, des victimes ; méconnaissance des expositions professionnelles et de leurs impacts ; complexité des démarches...). D'autres sont plus spécifiques et doivent être pris en compte tout particulièrement dans le cadre d'une réflexion sur la création d'un tableau de MP.

Ils renvoient :

- à certaines caractéristiques générales de la reconnaissance en MP des professionnels les plus évidemment exposés aux pesticides, les professionnels agricoles : soutiens limités des institutions agricoles ; association de la maladie, notamment du cancer de la prostate, à un tabou ; suivi médical professionnel plus tardif et moins important qu'en régime général ; travailleurs intermittents et difficulté à retracer les expositions... ;

- à certaines caractéristiques spécifiques de la reconnaissance en MP de certains groupes professionnels : populations agricoles antillaises exposées au chlordécone subissant précarité sociale et économique ;
- à certaines caractéristiques de la reconnaissance en MP des professionnels non agricoles, exposés aux pesticides, échappant d'autant plus aux mesures d'information, plus largement aux dispositifs d'action publique tendant à réduire l'exposition professionnelle aux pesticides au seul milieu agricole.

7 Incertitudes

Une analyse de l'incertitude complète l'ensemble de la démarche scientifique mise en place par le GT MP pour la réalisation de ses travaux d'expertise préalable à la création ou la modification des tableaux de maladies professionnelles et l'élaboration de recommandations aux CRRMP. Elle permet notamment d'identifier les différentes sources d'incertitude potentielles de l'expertise et ainsi que leurs impacts sur les conclusions présentées.

Concernant les incertitudes relatives à l'évaluation de l'exposition aux pesticides (dont le chlordécone), l'analyse montre l'importance du **manque de données qualitatives et quantitatives pour documenter certains secteurs d'activités ou professions connus pour être exposant aux pesticides** en général et au chlordécone en particulier (tant dans le domaine des travaux agricoles que non agricoles).

Des incertitudes existent également dans les estimations des effectifs de travailleurs exposés aux pesticides, (qu'il s'agisse des expositions contemporaines et *a fortiori* de long terme) :

- dans l'enquête SUMER, les effectifs et les pourcentages de personnes actuellement exposées aux pesticides au sein de la population des salariés (à l'exclusion des non-salariés), de secteurs d'activité ou encore de familles professionnelles sont calculés à partir d'un recensement de l'exposition pour la semaine travaillée précédant l'enquête. De fait, des incertitudes existent sur la représentativité de ces estimations ;
- des estimations du nombre de personnes travaillant actuellement dans des emplois considérés comme exposant aux seuls PPP ont été générées à partir de la matrice Matgéné-Pesticides. La matrice n'étant pas finalisée à ce stade, il n'a pas été possible de générer ces estimations pour les salariés travaillant dans des emplois exposant aux biocides ou aux antiparasitaires externes à usage vétérinaire ;
- concernant les estimations d'effectifs et de pourcentage de travailleurs exposés sur le long terme aux pesticides dans la cohorte AGRICAN, les expositions ont été identifiées sur la base des réponses à un auto-questionnaire d'inclusion. Ainsi, des incertitudes peuvent exister quant au renseignement de ces expositions.

En ce qui concerne les incertitudes **liées à la méthode de collecte des données d'exposition** professionnelle aux pesticides, la revue de la littérature scientifique a été limitée au territoire français, tant pour les secteurs d'activités agricoles que non agricoles. Cette restriction aux situations françaises a été appliquée à la lueur, d'une part, des différences réglementaires encadrant les périodes d'autorisation et les usages des pesticides existant entre les pays mais également des différences de modes d'application ou encore de pratiques agronomiques. Néanmoins, il ne peut être exclu que l'élargissement de la recherche bibliographique à l'international, non réalisé au regard des délais impartis pour la finalisation des travaux, aurait pu conduire à l'identification d'autres secteurs d'activité ou travaux exposant aux pesticides également pertinents en France.

Concernant les incertitudes relatives à l'évaluation de la relation causale entre l'exposition aux pesticides (dont le chlordécone) et le cancer de la prostate, elles sont principalement liées à l'évaluation des expositions aux pesticides et au corpus de connaissances dont le GT MP disposait pour réaliser cette expertise. Il ressort de l'analyse, qu'en dépit du nombre croissant d'études épidémiologiques portant sur des substances, et

notamment deux larges cohortes prospectives dont une conduite en France – AGRICAN – dont les résultats vont se préciser à mesure que la durée de suivi des participants augmente, une seule étude avait été publiée sur le chlordécone. Du point de vue mécanistique, un déficit global de connaissances sur les différents mécanismes impliqués dans la cancérogénèse de la prostate est observé ainsi qu'un défaut de modèles animaux proches de l'humain.

L'analyse de l'incertitude fait également état des limites des données sur **l'état des lieux de la reconnaissance en France**. En effet, il n'existe pas de littérature en sciences sociales portant spécifiquement sur le cancer de la prostate associé à l'exposition aux pesticides. C'est également le cas des données issues d'organismes publics d'assurance maladie, de santé publique et de santé au travail. Diversement prise en compte selon les organismes collecteurs de données, la distinction entre la catégorie globale « pesticides » et les substances pouvant entrer dans leur composition rend également complexe l'interprétation de ces données. Celles-ci sont plus largement marquées par une accessibilité parfois restreinte, une publicisation agrégée et estimative et une hétérogénéité de traitement par les institutions gestionnaires. Si elles permettent quelques descriptions, ces différentes limites freinent une analyse fouillée et historique de la (sous) reconnaissance du cancer de la prostate, associé ou non à une exposition professionnelle aux pesticides.

Concernant la méthode de collecte des données de type « Auditions », les principales sources d'incertitude identifiées relèvent de la représentativité des contributions par rapport à la totalité des acteurs impliqués dans le secteur qui fait l'objet de l'audition.

Enfin, les deux dernières sources d'incertitude identifiées, l'une liée aux **ressources supplémentaires pour renforcer le GT dans ses missions d'expertise** et l'autre liée à **la reformulation de la question causale** (en l'occurrence le rétrécissement du champ de la saisine) peuvent à la fois avoir un impact sur les résultats mais également sur les délais de réalisation des travaux du GT MP. Sur ces deux points, les contraintes de calendrier devraient faire l'objet d'une (re)négociation régulière, tenant compte de la charge effective de travail que représente la conduite de ces travaux inter-disciplinaires selon les meilleures normes scientifiques.

8 Recommandations

8.1 Création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone

Le GT MP estime que les arguments scientifiques développés dans le cadre de cette expertise sont suffisants pour soutenir **la création d'un tableau de maladie professionnelle relatif au cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides dont le chlordécone, dans le régime agricole mais également dans le régime général.**

Conformément à la proposition de répartition des compétences entre l'État, l'Anses et les commissions de maladies professionnelles au sein desquelles siègent les partenaires sociaux (CS4 et Cosmap), il appartient à l'État de consulter ces dernières et de décider *in fine* de créer, modifier ou supprimer un tableau ou d'établir des recommandations aux CRRMP.

8.2 Désignation du cancer de la prostate

Au vu des travaux réalisés, le GT MP recommande en cas de création d'un tableau de MP :

- de désigner la maladie à inscrire en 1^{ère} colonne par l'énoncé général « **cancer de la prostate** » ;
- de ne pas préciser la nécessité d'une preuve anatomopathologique. Quand bien même celle-ci est actuellement exigée en pratique courante pour affirmer un cancer de la prostate, une évolution de la stratégie diagnostique du cancer de la prostate est vraisemblable dans les prochaines années, notamment avec l'arrivée de nouveaux biomarqueurs et d'outils calculateurs de risque. Sans pouvoir préjuger de la performance de ces nouveaux examens ou outils pour la détection d'un cancer de la prostate et des recommandations qui seront émises par les sociétés savantes à leur sujet, il se peut néanmoins qu'un diagnostic de cancer de la prostate ne nécessite plus impérativement de preuve anatomopathologique à l'avenir.

8.3 Expositions professionnelles aux pesticides

L'état des lieux par le GT MP des expositions professionnelles aux pesticides du secteur agricole a permis d'identifier les travaux agricoles exposant aux pesticides suivants :

- la manipulation et l'emploi de pesticides pour le traitement du végétal (arbres, plantes et semences...), pour la protection des denrées récoltées, pour la protection, la désinfection et le traitement des animaux, pour la protection et la désinfection des locaux (bâtiments d'élevage par exemple) et la désinfection de l'atmosphère ;
- travaux par contact avec des cultures traitées (lors d'opérations de taille, de semis, de moissons, de labours...), ou avec des surfaces traitées ou souillées

- ou avec des animaux traités ou lors du nettoyage, de l'entretien et la réparation de machines ou de matériels agricoles en contact avec des pesticides ;
- lors de travaux réalisés aux abords de cultures, de surfaces ou d'animaux traités.

L'état des lieux par le GT MP des secteurs non agricoles a fait émerger les travaux exposant aux pesticides suivants :

- lors de la fabrication, formulation, manipulation ou de l'emploi de ces produits (par exemple, travaux de lutte antiparasitaire, de dératisation, de désinsectisation, de désinfection, de stérilisation, d'assainissement, de protection du bois, d'entretiens des espaces verts et de la voirie, de synthèse et d'analyses, de traitement des eaux...) ;
- par exposition à des articles traités (bois, textiles, végétaux, produits agricoles et alimentaires, papier d'emballage...) ou surfaces traitées (containers et marchandises transportées dans les containers, habitacles d'avion, pelouses...) ou animaux traités ou lors de l'entretien ou du nettoyage de machines ou de matériels en contact avec des pesticides (rouleaux de machines de fabrication de papier, nettoyage de pulvérisateurs, entretien de circuits de refroidissement...) ou lors de travaux de dépollution/gestion de déchets.

La liste des travaux exposant aux pesticides dans les secteurs agricole et non agricole ne peut être considérée comme « représentative » ni exhaustive. **C'est pourquoi le GT recommande qu'il en soit tenu compte dans la fixation du caractère indicatif ou limitatif de la liste des travaux susceptibles de provoquer le cancer de la prostate.**

Le GT rappelle à ce titre le caractère indicatif de la liste des principaux travaux susceptibles de provoquer les maladies désignées dans les tableaux 58 et 59 du régime agricole concernant des expositions aux pesticides.

8.4 Délai de prise en charge

Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de renseigner précisément un temps de latence (délai entre le début de l'exposition et le diagnostic de la maladie) bien qu'un temps de développement long de la maladie soit suspecté. Ainsi, compte tenu de ces éléments, le GT MP recommande de s'appuyer sur les données relatives aux autres cancers solides et propose de mettre en discussion un délai de prise en charge d'au moins 10 ans.

8.5 Autres recommandations

Sur la base de l'ensemble des éléments évoqués dans le présent rapport :

Le GT recommande aux producteurs de pesticides, aux représentants et employeurs des secteurs économiques utilisateurs de pesticides notamment agricoles, mais pas uniquement d'améliorer la traçabilité et l'information quant aux produits et substances utilisés.

Tel que cela avait déjà pu être recommandé dans le cadre des travaux d'expertise relatifs aux expositions professionnelles aux pesticides en agriculture publiés en 2016 par l'Anses, le GT recommande de :

- « *Mettre en place un dispositif indépendant en charge de la réalisation de mesures, de la collecte, de l'exploitation et de la mise à disposition des données d'expositions aux pesticides* » (ceci pouvant être étendu aux professions non agricoles) ;
- « *Favoriser l'accessibilité, la centralisation et la capitalisation des informations sur les expositions aux pesticides* ».

Le GT recommande à l'ensemble des acteurs de l'information et de la prise en charge relatives aux **MP** de prendre davantage en compte :

- les possibles situations de précarités sociale et économique des travailleurs exposés aux pesticides – lesquels sont souvent des ouvriers - précarités complexifiant d'autant plus leur engagement dans des démarches structurellement complexes de déclaration et reconnaissance en MP ;
- l'ensemble des travailleurs, agricoles *comme non agricoles*, pouvant être exposés aux pesticides.

Plus largement, le GT recommande d'améliorer l'information et l'accompagnement humains, sanitaires et administratifs des travailleurs exposés aux pesticides, en milieu agricole comme dans d'autres milieux professionnels (maintenance/entretien par exemple), souhaitant engager des démarches de déclaration et reconnaissance en MP.

9 Conclusions du groupe de travail

L'expertise préalable à la création d'un tableau de maladie professionnelle et l'élaboration de recommandations aux CRRMP en lien avec le cancer de la prostate associé aux expositions aux pesticides (dont le chlordécone), a été réalisée selon la démarche proposée dans le guide méthodologique développé par le GT MP (Anses 2020b).

Concernant le nombre de reconnaissances en MP de cas de cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone), les données collectées montrent un très faible nombre de demandes du fait, en particulier de l'absence de TMP, nécessitant le recours au système complémentaire. Par ailleurs, ce faible nombre se comprend à l'aune de facteurs généraux freinant l'engagement dans les démarches de reconnaissance, à commencer par la complexité administrative de celles-ci. D'autres facteurs, plus spécifiques, renvoient aux problématiques des maladies liées aux pesticides (expositions complexes, multiples et chroniques, effets différés) comme à celles des populations précaires, agricoles comme non agricoles, manquant de soutiens institutionnels et d'accompagnement social dans les démarches de reconnaissance en MP, et confrontées à la difficulté de retracer les expositions au cours de leurs carrières.

Concernant l'existence d'une relation causale entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides en général, et au chlordécone en particulier, la relation est jugée probable par le GT, sur la base de l'expertise collective Inserm de 2013 et de sa mise à jour de 2019 et des publications épidémiologiques, toxicologiques et mécanistiques les plus récentes. En particulier, le GT retient l'existence d'un excès significatif et reproductible du cancer de la prostate parmi les sujets exposés aux pesticides. Les limites identifiées sont dans leur grande majorité des limites méthodologiques inhérentes à la réalité des expositions aux pesticides et aux outils de mesures disponibles et ne remettent pas en question les nombreuses études montrant des excès de risque chez les travailleurs exposés aux pesticides et la forte probabilité que ces excès de risque soient imputables aux pesticides.

Les données d'expositions professionnelles aux pesticides disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision le nombre de salariés exposés, *a fortiori* dans le passé, ni de mener une évaluation quantitative des expositions professionnelles aux pesticides dans les secteurs agricole et non agricoles. L'état des lieux réalisé s'est donc concentré sur l'identification des secteurs d'activité et/ou travaux agricoles et non agricoles exposant aux pesticides et au chlordécone, quasi exclusivement circonscrits à la France incluant les DOM. Un nombre conséquent de secteurs, professions et travaux a pu être identifié permettant de rendre compte, toutefois sans pouvoir être exhaustif, de la variété des situations professionnelles exposantes aux pesticides, de la poly-exposition inhérente à l'usage de pesticides sur une même période, mais également au cours du temps, ainsi que de l'importance des situations d'exposition indirecte aux pesticides.

Concernant la désignation de la maladie à inscrire dans un éventuel tableau de maladie professionnelle spécifique du cancer de la prostate, le GT recommande d'inscrire « cancer de la prostate » dans la première colonne. Le diagnostic de la maladie n'étant affirmé qu'à partir d'un examen anatomopathologique et tous les types histologiques de cancer de la prostate étant retenus, le libellé de la maladie proposé ne mentionne pas de précision supplémentaire.

Concernant le délai de prise en charge à inscrire dans une seconde colonne d'un tableau de maladie professionnelle, étant donné l'absence de données scientifiques permettant d'évaluer le délai de latence de la maladie, le GT MP recommande de s'appuyer sur les données relatives aux autres cancers solides et propose de mettre en discussion un délai de prise en charge d'au moins 10 ans.

Enfin, le GT MP souligne que l'ensemble des arguments scientifiques relatifs au lien de causalité probable entre le risque de survenue du cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ainsi qu'aux données d'expositions professionnelles aux pesticides (incluant le chlordécone) dans les secteurs agricole et non agricoles, plaident en faveur de la création d'un tableau de maladie professionnelle dans les régimes agricole et général. Il appartient aux acteurs concernés de définir les conditions d'expositions suffisantes pour cette mise en œuvre au regard des éléments de la littérature scientifique synthétisée dans la présente expertise.

Date de validation des différents volets du rapport d'expertise par le comité d'experts spécialisé : 17 décembre 2020

10 Bibliographie

- Achard P, Maugard C, Cancé C, Spinosi J, Ozenfant D, Maître A, Bosson-Rieutort D, Bonnetterre V. . 2020. "Medico-administrative data combined with agricultural practices data to retrospectively estimate pesticide use by agricultural workers." *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 30 (4): 743-755. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0166-x>.
- Adir, J., Yale H. Caplan, and Bernard C. Thompson. 1978. "Kepone® serum half-life in humans." *Life Sciences* 22 (8): 699-702. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90494-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90494-0).
- Adjakly, M., M. Ngollo, A. Dagdemir, G. Judes, A. Pajon, S. Karsli-Ceppioglu, F. Penault-Llorca, J. P. Boiteux, Y. J. Bignon, L. Guy, and D. Bernard-Gallon. 2015. "Prostate cancer: The main risk and protective factors-Epigenetic modifications." *Ann Endocrinol (Paris)* 76 (1): 25-41. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.09.001>.
- Ahel J, Hudorović N, Vičić-Hudorović V, Nikles H. . 2019. "TGF-beta in the natural history of prostate cancer. ." *Acta Clin Croat*. 58: 128-138.
- Ahmed, Hashim U., Ahmed El-Shater Bosaily, Louise C. Brown, Rhian Gabe, Richard Kaplan, Mahesh K. Parmar, Yolanda Collaco-Moraes, Katie Ward, Richard G. Hindley, Alex Freeman, Alex P. Kirkham, Robert Oldroyd, Chris Parker, and Mark Emberton. 2017. "Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study." *The Lancet* 389 (10071): 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- Ahmed, Hashim U., Alex Kirkham, Mani Arya, Rowland Illing, Alex Freeman, Clare Allen, and Mark Emberton. 2009. "Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy?" *Nature Reviews Clinical Oncology* 6 (4): 197-206. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.18>.
- Akram, M., M. Patt, T. Kaserer, V. Temml, W. Waratchareeyakul, D. V. Kratschmar, J. Hauptenthal, R. W. Hartmann, A. Odermatt, and D. Schuster. 2019. "Identification of the fungicide epoxiconazole by virtual screening and biological assessment as inhibitor of human 11 β -hydroxylase and aldosterone synthase." *J Steroid Biochem Mol Biol* 192: 105358. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.007>.
- Alabed Alibrahim, E., S. Legeay, P. A. Billat, E. Bichon, I. Guiffard, J. P. Antignac, P. Legras, J. Roux, S. Bristeau, N. Clere, S. Faure, and C. Mouvet. 2020. "In vivo comparison of the proangiogenic properties of chlordecone and three of its dechlorinated derivatives formed by in situ chemical reduction." *Environ Sci Pollut Res Int* 27 (33): 40953-40962. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04353-5>.
- Allott, E. H., E. M. Masko, and S. J. Freedland. 2013. "Obesity and prostate cancer: weighing the evidence." *Eur Urol* 63 (5): 800-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>.
- Ambroise, D., Moulin, J. J., Squinazi, F., Protois, J. C., Fontana, J. M., Wild, P. 2005. "Cancer mortality among municipal pest-control workers." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 78 (5): 387-393. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0599-x>.
- Andriole, G. L., D. G. Bostwick, O. W. Brawley, L. G. Gomella, M. Marberger, F. Montorsi, C. A. Pettaway, T. L. Tammela, C. Teloken, D. J. Tindall, M. C. Somerville, T. H. Wilson, I. L. Fowler, and R. S. Rittmaster. 2010. "Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer." *N Engl J Med* 362 (13): 1192-202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908127>.
- Anses. 2016a. *Evaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers*. Anses (Maisons-Alfort: Anses). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0089Ra.pdf>.
- Anses. 2016b. *Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture - Volume 1 : volume central*. Anses (Maisons-Alfort: Anses). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011SA0192Ra.pdf>.
- Anses. 2019. *Dangers, expositions et risques relatifs à la silice cristalline*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2015SA0236Ra.pdf>.
- ANSES. 2020a. *Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant Premières interprétations sanitaires - Rapport d'appui scientifique et technique révisé*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2020SA0030Ra.pdf>.
- Anses. 2020b. *Guide méthodologique pour l'élaboration de l'expertise en vue de la création ou de la modification de tableaux de maladies professionnelles, ou de recommandations aux comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles*. Anses (Maisons-Alfort: Anses). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2019SA0220Ra.pdf>.

- Arnaud, S. . 2008. "Quels freins à la déclaration d'une lombosciatique en maladie professionnelle pour les médecins généralistes et les rhumatologues ? ." *Santé Publique* 20: 39-48.
- Arnaud, S., S. Cabut, and A. Viau. 2010. "Different reporting patterns for occupational disease among physicians: a study of french general practitioners, pulmonologists and rheumatologists." *Int Arch Occup Environ Health* 83 (3): 251-8.
- ATSDR, 2020, "Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone," <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf>
- Baldi I., Denis Bard, Robert Barouki, Simone Benhamou, Jacques Bénichou, Marie-Odile Bernier, Olivier Bouchot, Pierre Carayon, Jocelyn Ceraline, Emmanuelle Charafe-Jauffret, Jacqueline Clavel, Françoise Clavel-Chapelon, Florent De Vathaire, Mariette Gerber, Anabelle Gilg Soit Ilg, Pascal Guenel, André Guillozo, Pierre Hainaut, Marie-Claude Jaurand, Eric Jouglu, Guy Launoy, Dominique Laurier, Yves Lévi, Marc Maynadie, Jean-Claude Pairon, Isabelle Momas, Christophe Paris, Claude Parmentier, Marc Sanson, Jean-François Savouret, Isabelle Stücker, Patrick Thonneau, and Marie Walschaerts. 2008. *Cancer et environnement : expertise collective*. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570675>.
- Baldi, I., C. Carles, A. Blanc-Lapierre, P. Fabbro-Peray, M. Druet-Cabanac, E. Boutet-Robinet, JM. Soulat, G. Bouvier, and P. Lebailly. 2017. "PESTIMAT Group. A French crop-exposure matrix for use in epidemiological studies on pesticides: PESTIMAT." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27 (1): 56-63. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.72>.
- Baldi, I., P. Lebailly, B. Mohammed-Brahim, L. Letenneur, J. F. Dartigues, and P. Brochard. 2003. "Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly." *American Journal of Epidemiology* 157 (5): 409-414. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf216>.
- Barentsz, J. O., J. Richenberg, R. Clements, P. Choyke, S. Verma, G. Villeirs, O. Rouviere, V. Logager, and J. J. Fütterer. 2012. "ESUR prostate MR guidelines 2012." *Eur Radiol* 22 (4): 746-57. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.
- Barentsz, J. O., Jeffrey C. Weinreb, Sadhna Verma, Harriet C. Thoeny, Clare M. Tempany, Faina Shtern, Anwar R. Padhani, Daniel Margolis, Katarzyna J. Macura, Masoom A. Haider, Francois Cornud, and Peter L. Choyke. 2016. "Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use." *European Urology* 69 (1): 41-49. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.038>.
- Barraza, D., K. Jansen, B. Van Wendel de Joode, and C. Wesseling. 2011. "Pesticide use in banana and plantain production and risk perception among local actors in Talamanca, Costa Rica." *Environmental Research* 111 (5): 708-717.
- Barraza, D., K. Jansen, B. Van Wendel de Joode, and C. Wesseling. 2013. "Social movements and risk perception: unions, churches, pesticides and bananas in Costa Rica." *International Journal of Occupational and Environmental Health* 19 (1): 11-21. <https://doi.org/DOI:10.1179/2049396712Y.0000000018>.
- Beaugendre, J. , P. Edmond-Mariette, L. Le Guen, L. J. Manscour, F. Sauvadet, and J. S. Vialatte. 2005. *Le chlordécone aux Antilles et les risques liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Quel bilan du passé ? Quelles leçons pour l'avenir ?* . Assemblée nationale. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-info/i2430.asp>
- Bell, K. J., C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson, and P. Glasziou. 2015. "Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies." *Int J Cancer* 137 (7): 1749-57. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>.
- Ben Maamar, M., S. E. King, E. Nilsson, D. Beck, and M. K. Skinner. 2020. "Epigenetic transgenerational inheritance of parent-of-origin allelic transmission of outcross pathology and sperm epimutations." *Dev Biol* 458 (1): 106-119. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2019.10.030>.
- Bertin, M., A. Thébaud-Mony, E. Counil, A. Thébaud-Mony, P. Badouraly, L. Boujasson, D. Chi, C. Lepetit, M. Levy, V. Grassulo, M. Vincenti, F. Lanna, M. Paiva, Valérie, A. C. Brisasier, S. Platel, A. Marchand, B. Lysaniuk, C. Coutanceau, M. Quijoux, M. Turquis, V. Daubas-Letourneux, E. Counil, M. Bertin, M. Héry, J. M. Sterdyniak, A. Bobbio, J. C. Bodart, F. Bernard, P. Cousaut, Y. Creau, H. Hasni-Pichard, M. A. A. L. M. Goudal, T. Viallesoubranne, P. Davezies, M. Goudal, I. Badinier, et A. Remoiville. . 2018. "Do women and men have the same patterns of multiple occupational carcinogenic exposures? Results from a cohort of cancer patients." *Annals of Work Exposures and Health* 62 (4): 450-464. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx116>.
- Bertotto, L. B., S. Dasgupta, S. Vliet, S. Dudley, J. Gan, D. C. Volz, and D. Schlenk. 2019. "Evaluation of the estrogen receptor alpha as a possible target of bifenthrin effects in the estrogenic and dopaminergic signaling pathways in zebrafish embryos." *Sci Total Environ* 651 (Pt 2): 2424-2431. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.079>.

- Blanc-Lapierre, A., A. Spence, P. I. Karakiewicz, A. Aprikian, F. Saad, and MÉ Parent. 2015. "Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada." *BMC Public Health* 15: 913. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x>.
- Bohme, S. . 2015. "Toxic Injustice: A Transnational History of Exposure and Struggle." *Berkeley: University of California Press*.
- Boucaud-Maitre, Denis, Marie-Odile Rambourg, Sandra Sinno-Tellier, Emmanuel Puskarczyk, Xavier Pineau, Martine Kammerer, Juliette Bloch, and Jérôme Langrand. 2019. "Human exposure to banned pesticides reported to the French Poison Control Centers: 2012-2016." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 69: 51-56.
- Boutrin, L., and R. Confiant. 2007. *Chronique d'un empoisonnement annoncé - Le scandale du Chlordécone aux Antilles françaises 1972-2002*.
- Bouvier, G., O. Blanchard, I. Momas, and N. Seta. 2006a. "Environmental and biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides: application to occupationally and non-occupationally exposed adult populations." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 16 (5): 417-26. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500473>.
- Bouvier, G., O. Blanchard, I. Momas, and N. Seta. 2006b. "Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: a French pilot study." *Sci Total Environ* 366 (1): 74-91. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.08.016>.
- Branchu, C., M-C. Oppelt, C. Mir, C., A. Renucci, A., H-L. Thibault. 2020. *Evaluation du troisième Plan Chlordécone et propositions*.
- Bratt, O., L. Drevin, O. Akre, H. Garmo, and P. Stattin. 2016. "Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study." *J Natl Cancer Inst* 108 (10). <https://doi.org/10.1093/nci/djw110>.
- Brisacier, A.C. . 2008. "Contribution des médecins à la déclaration et à la reconnaissance des cancers professionnels en France, thèse pour le doctorat de médecine,," Université Paris 13.
- Brisbois, B., Spiegel, J.M., Harris, L. 2019. "Health, environment and colonial legacies: Situating the science of pesticides, bananas and bodies in Ecuador." *Social Science & Medicine* 239.
- Brun-Fraulob, M.N., M. Drui, M. Garnier C. Edenhoffer, M. Heugel, M. Ourliac, , and C. Simon. 1994. "Green spaces worker: Study of a workplace." *Archives des Maladies Professionnelles et de Medecine du Travail* 55 (8): 638-641.
- Brureau, L., E. Emeville, C. Helissey, J. P. Thome, L. Multigner, and P. Blanchet. 2020. "Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies)." *Int J Cancer* 146 (3): 657-663. <https://doi.org/10.1002/ijc.32287>.
- Bylsma, L. C., and D. D. Alexander. 2015. "A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer." *Nutr J* 14: 125. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0111-3>.
- Cabidoche, Yves-Marie, Cathy Clermont-Dauphin, Antoine Lafont, Julie Sansoulet, Philippe Cattan, Raphaël Achard, Audrey Caron, and Christian Chabrier. 2006. *Storage in variable charge soils and dissipation by water flows of organochlorine zoocides formerly applied on banana crops of the French West Indies: relation with cropping systems*. <https://hal.inrae.fr/hal-02824651>.
- Cabidoche, Yves-Marie, Magalie Jannoyer, and Henri Vannière. 2006. *Conclusions du Groupe d'étude et de prospective. Pollution par les organochlorés aux Antilles : aspects agronomiques*. F. R. A. Cirad-Flhor and G. L. P. Inra, CIRAD-FLHOR (Montpellier, France).
- Cabidoche, Yves-Marie, and Magali Lesueur-Jannoyer. 2011. "Long term pollution of soils in French West Indies : how to manage chlordécone contamination?" *Innovations Agronomiques* 16: 117-133.
- Cannon, S. B., J. M. Veazey, Jr., R. S. Jackson, V. W. Burse, C. Hayes, W. E. Straub, P. J. Landrigan, and J. A. Liddle. 1978. "Epidemic kepone poisoning in chemical workers." *Am J Epidemiol* 107 (6): 529-37. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112572>.
- Carella, G., and P. M. Bettolo. 1994. "Reversible hepatotoxic effects of diphenyl: report of a case and a review of the literature." *J Occup Med* 36 (5): 575-6.
- Carles, Camille, Ghislaine Bouvier, Yolande Esquirol, Camille Pouchieu, Lucile Migault, Clément Piel, Pascale Fabbro-Peray, Séverine Tual, Pierre Lebaillly, and Isabelle Baldi. 2018. "Occupational exposure to pesticides: development of a job-exposure matrix for use in population-based studies (PESTIPOP)." *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 28 (3): 281-288.
- Carlson, DA, KD Konyha, WB Wheeler, GP Marshall, and RG Zaylskie. 1976. "Mirex in the environment: its degradation to Kepone and related compounds." *Science* 194 (4268): 939-941.

- Catilina, P. 1981. "Forestry. Occupational hazards and prevention." *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale* 42 (5): 253-285.
- Chen, Mathilde, François Brun, Marc Raynal, and David Makowski. 2020. "Delaying the first grapevine fungicide application reduces exposure on operators by half." *Scientific Reports* 10 (1): 6404.
- Chien, J. M., W. Z. Liang, W. C. Liao, C. C. Kuo, C. T. Chou, L. J. Hao, and C. R. Jan. 2019. "Ca(2+) movement and cytotoxicity induced by the pyrethroid pesticide bifenthrin in human prostate cancer cells." *Hum Exp Toxicol* 38 (10): 1145-1154. <https://doi.org/10.1177/0960327119855129>.
- Chlordécone, Plan. 2018. *Plan d'action contre la pollution par la chlordécone en Guadeloupe et en Martinique - synthèse et état d'avancement 2014-2018 perspectives 2019-2020*. <http://www.guadeloupe.gouv.fr/content/download/14999/98912/file/Consulter%20les%20rubriques%20sur%20la%20chlord%C3%A9cone%20sur%20le%20site%20de%20la%20pr?lecture%20de%20Guadeloupe>.
- CIRC. 1979. *Some Halogenated Hydrocarbons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. (Lyon).
- CIRC. 1987. *Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, supplement 7*. (Lyon).
- CNAM. 2019. *Première approche pour le repérage dans le régime général des maladies professionnelles liées à des produits phytosanitaires. Etude 2019-152. Juillet. [Non publié]*.
- Cohn, W. J., J. J. Boylan, R. V. Blanke, M. W. Fariss, J. R. Howell, and P. S. Guzelian. 1978. "Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial." *N Engl J Med* 298 (5): 243-8. <https://doi.org/10.1056/nejm197802022980504>.
- Colombano, S., C. Blanc, V. Guérin, B. Chevrier, D. en collaboration avec Allier, A. Dumon, P. d'Hugues, and M.C. Dictor. 2009. *Examen des possibilités de traitement de la chlordécone dans les sols notamment sur les aires d'alimentation des captages d'eau potable*.
- Colonna, M., Mitton N., Grosclaude P. 2014. "Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt, juillet 2014."
- Colpaert, Romain, Pierre-Henri Villard, Laetitia de Jong, Marina Mambert, Karim Benbrahim, Joelle Abraldes, Claire Cerini, Valérie Pique, Maxime Robin, and Xavier Moreau. 2020. "Multi-scale impact of chronic exposure to environmental concentrations of chlordecone in freshwater cnidarian, *Hydra circumcincta*." *Environmental Science and Pollution Research International*.
- Cucherousset, J. 2015. "Formes inhabituelles de cancer de prostate." *Le nouveau Cancérologue* 08 (02).
- Cussenot, O., Cancel-Tassin G. . 2004. "Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate." *Med Sci (Paris)* (20): 562-568.
- Cussenot, Olivier, and Géraldine Cancel-Tassin. 2004. "Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate." *Med Sci (Paris)* 20 (5): 562-568.
- Damber, J. E., and G. Aus. 2008. "Prostate cancer." *Lancet* 371 (9625): 1710-21. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60729-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60729-1).
- Daubas-Letourneux, V. 2008. "Produire des connaissances en santé au travail à l'échelle régionale. Le signalement des maladies à caractère professionnel dans les Pays de la Loire " *Revue française des affaires sociales* 2: 213-235.
- Decosse, F. 2013. "Entre "usage contrôlé", invisibilisation et externalisation. Le précarier étranger face au risque chimique en agriculture intensive " *Sociologie du travail* 55 (3): 322-340.
- Decosse, F. . 2008. "La santé des travailleurs agricoles migrants : un objet politique ? ." *Études rurales* 182: 103-120.
- Dedieu, F., Jouzel, J.N. 2020. "La domestication de l'épidémiologie. Les maladies professionnelles liées aux pesticides, de la science à la reconnaissance." *Gouvernement et action publique* 2 (9): 15-40.
- Defossez G., Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. 2019. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau francim*.
- Descotes, J.L., J. Hubert, O. Rouvière, and X. Artignan. 2003. "Chapitre I. Apport de l'imagerie dans le cancer de prostate " *Prog Urol* 13: 843-884.
- Desprot, P., L. Eslous, X. Toussaint, J-B. Castet. . 2018. *La création d'un fonds d'aide aux victimes de produits phytopharmaceutiques*.

- Draskau, M. K., J. Boberg, C. Taxvig, M. Pedersen, H. L. Frandsen, S. Christiansen, and T. Svingen. 2019. "In vitro and in vivo endocrine disrupting effects of the azole fungicides triticonazole and flusilazole." *Environ Pollut* 255 (Pt 2): 113309. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113309>.
- Drost, F. H., D. F. Osses, D. Nieboer, E. W. Steyerberg, C. H. Bangma, M. J. Roobol, and I. G. Schoots. 2019. "Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (4): Cd012663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2>.
- Emeville, E., A. Giusti, X. Coumoul, J. P. Thomé, P. Blanchet, and L. Multigner. 2015. "Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a case-control study in Guadeloupe (French West Indies)." *Environ Health Perspect* 123 (4): 317-23. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408407>.
- Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, and P. A. Humphrey. 2016. "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System." *Am J Surg Pathol* 40 (2): 244-52. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000530>.
- Epstein, S. S. 1978. "Kepone--hazard evaluation." *Sci Total Environ* 9 (1): 1-62. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(78\)90002-5](https://doi.org/10.1016/0048-9697(78)90002-5).
- Esposito, K., P. Chiodini, A. Capuano, G. Bellastella, M. I. Maiorino, E. Parretta, A. Lenzi, and D. Giugliano. 2013. "Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis." *J Endocrinol Invest* 36 (2): 132-9. <https://doi.org/10.1007/bf03346748>.
- Etheridge, T., J. I. Liou, T. M. Downs, E. J. Abel, D. F. Jarrard, and K. A. Richards. 2019. "The Impact of Agent Orange Exposure on Prostate Cancer Outcomes." *J Urol* 201 (4): 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.10.005>.
- EUROGIP. 2010. *Cancers d'origine professionnelle : quelle reconnaissance en Europe ?*.
- Eze, U. A., J. D. Huntriss, M. N. Routledge, and Y. Y. Gong. 2019. "In vitro effects of single and binary mixtures of regulated mycotoxins and persistent organochloride pesticides on steroid hormone production in MA-10 Leydig cell line." *Toxicol In Vitro* 60: 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.06.007>.
- Eze, U. A., J. Huntriss, M. N. Routledge, Y. Y. Gong, and L. Connolly. 2019. "The effect of individual and mixtures of mycotoxins and persistent organochloride pesticides on oestrogen receptor transcriptional activation using in vitro reporter gene assays." *Food Chem Toxicol* 130: 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.014>.
- Ferdinand, M. . 2015. "De l'usage du chlordécone en Martinique et en Guadeloupe : l'égalité en question." *Revue française des affaires sociales* 1 (2): 163-183.
- Fintz, M. 2010. *L'autorisation du chlordécone en France, 1968-1981 : Éléments historiques sur l'arrivée du chlordécone en France*. <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/hal-00584031>.
- French Agency for Food, Environmental, Occupational Health, France Safety , Regulated Products Assessment Department, Residues, Food Safety Unit, E. Chatzidimitriou, A. Mienne, S. Pierlot, L. Noel, and X. Sarda. 2019. "Assessment of combined risk to pesticide residues through dietary exposure." *EFSA journal. European Food Safety Authority* 17: e170910.
- Fujino, C., Y. Watanabe, S. Sanoh, H. Nakajima, N. Uramaru, H. Kojima, K. Yoshinari, S. Ohta, and S. Kitamura. 2019. "Activation of PXR, CAR and PPARalpha by pyrethroid pesticides and the effect of metabolism by rat liver microsomes." *Heliyon* 5 (9): e02466. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02466>.
- Galoppo, G. H., Y. E. Taveri, G. Schierano-Marotti, M. R. Osti, E. H. Luque, and M. M. Munoz-de-Toro. 2020. "Long-term effects of in ovo exposure to an environmentally relevant dose of atrazine on the thyroid gland of Caiman latirostris." *Environ Res* 186: 109410. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109410>.
- Garrigou A., Baldi, I., Marçal, J. 2012. "The use of pesticides in French viticulture: a badly controlled technology transfer!" *Work* 41 Suppl 1: 19-25. <https://doi.org/10.3233/wor-2012-0130-19>.
- Garrigou, A., C. Laurent, A. Berthet, C. Colosio, N. Jas, V. Daubas-Letourneux, J.-M. Jackson Filho, J.-N. Jouzel, O. Samuel, I. Baldi, P. Lebaillly, L. Galey, F. Goutille, and N. Judon. 2020. "Critical review of the role of PPE in the prevention of risks related to agricultural pesticide use. ." *Safety Science* 123.
- Gentil C, Spinosi J, Cahour L, Chaperon L, El Yamani L. 2018. *Document technique pour la construction de la matrice culture-exposition de la banane dessert aux antilles - Projet Matphyto DOM*. Santé Publique France, (Saint-Maurice).
- Giroux, M., J. Gan, and D. Schlenk. 2019. "The effects of bifenthrin and temperature on the endocrinology of juvenile Chinook salmon." *Environ Toxicol Chem* 38 (4): 852-861. <https://doi.org/10.1002/etc.4372>.

- Gisquet, E., Chamming's, S., Pairon, J.C. et al. . 2011. "Les déterminants de la sous-déclaration des maladies professionnelles. Le cas du mésothéliome." *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 59 (6): 393-400.
- Gomez, A. L., G. A. Altamirano, M. V. Tschopp, V. L. Bosquiazzo, M. Muñoz-de-Toro, and L. Kass. 2020. "Exposure to a Glyphosate-based Herbicide Alters the Expression of Key Regulators of Mammary Gland Development on Pre-pubertal Male Rats." *Toxicology* 439: 152477. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152477>.
- Grimbuhler, S., and J-F. Viel. 2018. "Physiological Strain in French Vineyard Workers Wearing Protective Equipment to Conduct Re-Entry Tasks in Humid Conditions." *Annals of Work Exposures and Health* 62 (8): 1040-1046.
- Guillet, P., M. C. Germain, T. Giacomini, F. Chandre, M. Akogbeto, O. Faye, A. Kone, L. Manga, and J. Mouchet. 1998. "Origin and prevention of airport malaria in France." *Trop Med Int Health* 3 (9): 700-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00296.x>.
- Gupta, P., and S. K. Verma. 2020. "Impacts of herbicide pendimethalin on sex steroid level, plasma vitellogenin concentration and aromatase activity in teleost *Clarias batrachus* (Linnaeus)." *Environ Toxicol Pharmacol* 75: 103324. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103324>.
- Haider, A., M. Zitzmann, G. Doros, H. Isbarn, P. Hammerer, and A. Yassin. 2015. "Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries." *J Urol* 193 (1): 80-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.071>.
- Häkkinen, I., E. Siltanen, S. Hernberg, A. M. Seppäläinen, P. Karli, and E. Vikkula. 1973. "Diphenyl poisoning in fruit paper production: a new health hazard." *Arch Environ Health* 26 (2): 70-4. <https://doi.org/10.1080/00039896.1973.10666226>.
- HAS. 2010. "Guide patient - affection de longue durée : La prise en charge du cancer de la prostate."
- HAS. 2012. *Rapport d'orientation - Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?* HAS.
- HAS. 2013. *Détection précoce du cancer de la prostate - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)*. HAS.
- Hemminki, K. 2012. "Familial risk and familial survival in prostate cancer." *World J Urol* 30 (2): 143-8. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>.
- Henry, E. 2007. "Amiante, un scandale improbable : sociologie d'un problème public." *PUR*.
- Hill, A. B. 2015. "The environment and disease: association or causation? 1965." *J R Soc Med* 108 (1): 32-7. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.
- Hossard L, Guichard L, Pelosi C, Makowski D. 2017. "Lack of evidence for a decrease in synthetic pesticide use on the main arable crops in France." *Sci Total Environ*. 575: 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.008>.
- Hu, K., L. Zhou, Y. Gao, Q. Lai, H. Shi, and M. Wang. 2020. "Enantioselective endocrine-disrupting effects of the phenylpyrazole chiral insecticides in vitro and in silico." *Chemosphere* 252: 126572. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126572>.
- Hu WY, Shi GB, Hu DP, Nelles JL, Prins GS. 2012. "Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. ." *Mol Cell Endocrinol*. 354: 63-73.
- Huchet, V., K. Kerrou, S. Balogova, V. Nataf, F. Montravers, and J. N. Talbot. 2008. "Tomographie par émission de positons et cancer de la prostate." *Médecine Nucléaire* 32 (8): 409-417. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2008.06.003>.
- Huda Bhuiyan, M. N., H. Kang, J. H. Kim, S. Kim, Y. Kho, and K. Choi. 2019. "Endocrine disruption by several aniline derivatives and related mechanisms in a human adrenal H295R cell line and adult male zebrafish." *Ecotoxicol Environ Saf* 180: 326-332. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.05.003>.
- Inserm. 2008. *Cancer et environnement*. (Paris).
- Inserm. 2013. *Pesticides. Effets sur la sante*.
- Inserm. 2019. *Exposition aux pesticides et au chlordécone - Risque de survenue d'un cancer de la prostate. Rapport préliminaire*. (Paris).
- InVS-Inserm. 2009. *Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises - Recommandations pour les recherches et les actions de santé publique*. Institut de veille sanitaire (Saint-Maurice).
- Jas, N. 2007. "Public Health and Pesticide Regulation in France Before and After Silent Spring " *History and Technology* 23 (4): 369-388. <https://doi.org/10.1080/07341510701527435>
- Jas, N. . 2010. "Pesticides et santé des travailleurs agricoles en France. Questions anciennes, nouveaux enjeux." *Le Courrier de l'environnement de l'INRA* 47-60.

- Jegu, J., Xavier Rebillard, B. Tretarre, M. Velten, Anne-Valérie Guizard, A. Danzon, A. Buemi, Marc Colonna, A. M. Kadi-Hanifi, Florence Molinie, S. Bara, Olivier Ganry, and Pascale Grosclaude. 2009. "Le cancer de la prostate en France en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale." *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 57: S33. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2009.02.115>.
- Ji, C., C. Yu, S. Yue, Q. Zhang, Y. Yan, J. Fan, and M. Zhao. 2019. "Enantioselectivity in endocrine disrupting effects of four cypermethrin enantiomers based on in vitro models." *Chemosphere* 220: 766-773. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.158>.
- Jiang, J., L. Lv, S. Wu, X. An, F. Wang, X. Liu, and X. Zhao. 2019. "Developmental toxicity of kresoxim-methyl during zebrafish (*Danio rerio*) larval development." *Chemosphere* 219: 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.061>.
- Joly, P.B. 2010. *La saga du chlordécone aux Antilles françaises : Reconstruction chronologique 1968-2008*. AFSSET - INRA.
- Jones, R. R., F. Barone-Adesi, S. Koutros, C. C. Lerro, A. Blair, J. Lubin, S. L. Heltshe, J. A. Hoppin, M. C. Alavanja, and L. E. Beane Freeman. 2015. "Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis." *Occup Environ Med* 72 (7): 496-503. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102728>.
- Jouzel, J. N., and G. Prete. 2014. "Devenir victime des pesticides. Le recours au droit et ses effets sur la mobilisation des agriculteurs Phyto-victimes." *Sociologie du travail* 56 (4): 435-453.
- Jouzel, J.N. . 2019. *Pesticides. Comment ignorer ce que l'on sait.* . Edited by Les Presses de Sciences Po. Vol. Gouvernances Paris.
- Jouzel, J.N. , and G. Prete. 2016. "De l'exploitation familiale à la mobilisation collective : La place des conjointes dans un mouvement d'agriculteurs victimes des pesticides " *Travail & Emploi* 147: 77-100.
- Jouzel, J.N., and G. Prete. 2015. "Mettre en mouvement les agriculteurs victimes des pesticides. Émergence et évolution d'une coalition improbable." *Politix* 111 (3): 175-96.
- Jouzel, J.N.;Prete, G. . 2021. "Exploitants, salariés, riverains, même combat ? La dénonciation des effets des pesticides sur la santé, entre coalition et division." *Sociétés contemporaines*. A paraître.
- Ju-Kun, S., D. B. Yuan, H. F. Rao, T. F. Chen, B. S. Luan, X. M. Xu, F. N. Jiang, W. D. Zhong, and J. G. Zhu. 2016. "Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicine (Baltimore)* 95 (6): e2708. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002708>.
- Kachuri, L., M. A. Harris, J. S. MacLeod, M. Tjepkema, P. A. Peters, and P. A. Demers. 2017. "Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC)." *BMC Cancer* 17 (1): 343. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>.
- Kalfa, Nicolas, Françoise Paris, Pascal Philibert, Mattea Orsini, Sylvie Broussous, Nadège Fauconnet-Servant, Françoise Audran, Laura Gaspari, Hélène Lehors, Myriam Haddad, Jean-Michel Guys, Rachel Reynaud, Pierre Alessandrini, Thierry Merrot, Kathy Wagner, Jean-Yves Kurzenne, Florence Bastiani, Jean Bréaud, Jean-Stéphane Valla, Gérard Morisson Lacombe, Eric Dobremez, Amel Zahhaf, Jean-Pierre Daires, and Charles Sultan. 2015. "Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect." *European Urology* 68 (6): 1023-1030.
- Key, T.J. 2014. "Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. ." *Recent Results Cancer Res.* 202: 39-46. . https://doi.org/doi:10.1007/978-3-642-45195-9_4 .
- Kim, Jin Young, See Hyung Kim, Young Hwan Kim, Hee Jung Lee, Mi Jeong Kim, and Mi Sun Choi. 2014. "Low-Risk Prostate Cancer: The Accuracy of Multiparametric MR Imaging for Detection." *Radiology* 271 (2): 435-444. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130801>.
- Klukovich, R., E. Nilsson, I. Sadler-Riggelman, D. Beck, Y. Xie, W. Yan, and M. K. Skinner. 2019. "Environmental Toxicant Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Prostate Pathology and Stromal-Epithelial Cell Epigenome and Transcriptome Alterations: Ancestral Origins of Prostate Disease." *Scientific Reports* 9 (1): 2209. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38741-1>.
- Kocamaz, D., and E. Oruc. 2020. "Effect of Thiamethoxam and λ Cyhalothrin, Administered Individually and in Mixture on the Endocrine Function and Antioxidant Defense of Gonads of *Oreochromis*

- niloticus." *Pakistan Journal of Zoology* 52 (3). <https://doi.org/10.17582/journal.pjz/20181014161054>.
- Koutros, S., L. E. Beane Freeman, J. H. Lubin, S. L. Heltshe, G. Andreotti, K. H. Barry, C. T. DellaValle, J. A. Hoppin, D. P. Sandler, C. F. Lynch, A. Blair, and M. C. Alavanja. 2013. "Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study." *Am J Epidemiol* 177 (1): 59-74. <https://doi.org/10.1093/aje/kws225>.
- Kramer, B. S., K. L. Hagerty, S. Justman, M. R. Somerfield, P. C. Albertsen, W. J. Blot, H. Ballentine Carter, J. P. Costantino, J. I. Epstein, P. A. Godley, R. P. Harris, T. J. Wilt, J. Wittes, R. Zon, and P. Schellhammer. 2009. "Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline." *J Clin Oncol* 27 (9): 1502-16. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.9599>.
- Krstev, S., and A. Knutsson. 2019. "Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis." *J Cancer Prev* 24 (2): 91-111. <https://doi.org/10.15430/jcp.2019.24.2.91>.
- Kubsad, D., E. E. Nilsson, S. E. King, I. Sadler-Riggelman, D. Beck, and M. K. Skinner. 2019. "Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology." *Sci Rep* 9 (1): 6372. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42860-0>.
- Kung, J., F. Chiappelli, O. O. Cajulis, R. Avezova, G. Kossan, L. Chew, and C. A. Maida. 2010. "From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance." *Open Dent J* 4: 84-91. <https://doi.org/10.2174/1874210601004020084>.
- Lainé, Pierre. 2015. "Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration." Exercice, Université de Lorraine.
- Lammoglia, Sabine-Karen, Marc C. Kennedy, Enrique Barriuso, Lionel Alletto, Eric Justes, Nicolas Munier-Jolain, and Laure Mamy. 2017. "Assessing human health risks from pesticide use in conventional and innovative cropping systems with the BROWSE model." *Environment International* 105: 66-78.
- Leet, J. K., C. A. Richter, R. S. Cornman, J. P. Berninger, R. K. Bhandari, D. K. Nicks, J. L. Zajicek, V. S. Blazer, and D. E. Tillitt. 2020. "Effects of early life stage exposure of largemouth bass to atrazine or a model estrogen (17alpha-ethinylestradiol)." *PeerJ* 8: e9614. <https://doi.org/10.7717/peerj.9614>.
- Legoff L, D'Cruz SC, Tevosian S, Primig M, Smagulova F. . 2019. "Transgenerational Inheritance of Environmentally Induced Epigenetic Alterations during Mammalian Development. ." *Cells*. 8 (1559).
- Lehaire, J. 2016. "Détection et caractérisation du cancer de la prostate par images IRM 1.5T multiparamétriques." Science, Université de Lyon.
- Lemarchand, Clémentine, Séverine Tual, Mathilde Boulanger, Noémie Levêque-Morlais, Stéphanie Perrier, Bénédicte Clin, Anne-Valérie Guizard, Michel Velten, Emma Rigaud, Isabelle Baldi, and Pierre Lebailly. 2016. "Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 42 (2): 144-152.
- Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, Kozarewa I, Fenwick K, Assiotis I, Barrowdale D, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R; UKGPCS Collaborators, Antoniou AC, Eeles R, Kote-Jarai Z. . 2014. "Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease." *Br J Cancer* 110 (6): 1663-72. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.30>.
- Lepitre, C. 2020. "France Nature Environnement on information and communication on pesticides." *Environnement, Risques et Sante* 19 (2): 132-134.
- Lerro, C. C., S. Koutros, G. Andreotti, D. P. Sandler, C. F. Lynch, L. M. Louis, A. Blair, C. G. Parks, S. Shrestha, J. H. Lubin, P. S. Albert, J. N. Hofmann, and L. E. Beane Freeman. 2019. "Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up." *Cancer Causes Control* 30 (4): 311-322. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>.
- Les cahiers du PRAM. 2011. Remédiation à la pollution par la chlordécone aux Antilles. Pôle de recherche agro-environnementale de la Martinique.
- Letchimy, S. . 2019. *Rapport fait au nom de la commission d'enquête sur l'impact économique, sanitaire et environnemental de l'utilisation du chlordécone et du paraquat comme insecticides agricoles dans les territoires de Guadeloupe et de Martinique, sur les responsabilités publiques et privées dans la prolongation de leur autorisation et évaluant la nécessité et les modalités d'une indemnisation des préjudices des victimes et de ces territoire.*

- Levêque-Morlais, Noémie, Séverine Tual, Bénédicte Clin, Annie Adjemian, Isabelle Baldi, and Pierre Lebaillly. 2015. "The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 88 (1): 61-73. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0933-x>.
- Lewis, Robert G, and Robert E Lee Jr. 1976. "Air pollution from pesticides: sources, occurrence, and dispersion." *Air pollution from pesticides and agricultural processes*.
- Li B, Qi P, Qu Y, Wang B, Chen J, Chang Z. 2019. "Effects of dechlorane plus on oxidative stress, inflammatory response, and cell apoptosis in *Cyprinus carpio*." *Drug Chem Toxicol.* : 1-9.
- Li, J., B. Fang, F. Ren, H. Xing, G. Zhao, X. Yin, G. Pang, and Y. Li. 2020. "TCP structure intensified the chlorpyrifos-induced decrease in testosterone synthesis via LH-LHR-PKA-CREB-Star pathway." *Sci Total Environ* 726: 138496. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138496>.
- Li, S., Q. Sun, Q. Wu, W. Gui, G. Zhu, and D. Schlenk. 2019. "Endocrine disrupting effects of tebuconazole on different life stages of zebrafish (*Danio rerio*)." *Environ Pollut* 249: 1049-1059. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.03.067>.
- Lian T, Zhang X, Wang X, Wang R, Gao H, Tai F, Yu Q. . 2020. "Neonatal exposure to chlordecone alters female social behaviors and central estrogen alpha receptor expression in socially monogamous mandarin voles." *Toxicol Res (Camb)*. 9: 173-181.
- Lian, W. Q., F. Luo, X. L. Song, Y. J. Lu, and S. C. Zhao. 2015. "Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies." *Med Sci Monit* 21: 1902-10. <https://doi.org/10.12659/msm.893579>.
- Ligocki, I. Y., A. Munson, V. Farrar, R. Viernes, A. Sih, R. E. Connon, and R. M. Calisi. 2019. "Environmentally relevant concentrations of bifenthrin affect the expression of estrogen and glucocorticoid receptors in brains of female western mosquitofish." *Aquat Toxicol* 209: 121-131. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.12.001>.
- Lim, J. E., C. Nam, J. Yang, K. H. Rha, K. M. Lim, and S. H. Jee. 2017. "Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study." *Int J Hyg Environ Health* 220 (5): 849-856. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.03.014>.
- Lippi, G., and C. Mattiuzzi. 2015. "Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis." *Int J Food Sci Nutr* 66 (5): 587-9. <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1056111>.
- Lucas, David, Lygia T. Budnik, and Xaver Baur. 2019. "Exposure to fumigants in containers: a questionnaire assessment on 125 French dockers." *International Maritime Health* 70 (4): 195-201.
- Luce, D., J. Dugas, A. Vaidie, L. Michineau, M. El-Yamani, and L. Multigner. 2019. "A cohort study of banana plantation workers in the French West Indies: first mortality analysis (2000-2015)." *Environ Sci Pollut Res Int*. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06481-4>.
- Ma, M., C. Chen, G. Yang, Y. Wang, T. Wang, Y. Li, and Y. Qian. 2019. "Combined anti-androgenic effects of mixtures of agricultural pesticides using in vitro and in silico methods." *Ecotoxicol Environ Saf* 186: 109652. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109652>.
- Macarie, Hervé, Igor Novak, Isabel Sastre-conde, Yoan Labrousse, Alain Archelas, and Jan Dolfing. 2016. "Theoretical approach to chlordecone biodegradation." In *Crisis management of chronic pollution : contaminated soil and human health*, edited by Jannoyer Magalie Lesueur, Cattan Philippe, Woignier Thierry and Clostre Florence, 191-209. Boca Raton, USA: CRC Press.
- Manservigi, F., C. Lesseur, S. Panzacchi, D. Mandrioli, L. Falcioni, L. Bua, M. Manservigi, M. Spinaci, G. Galeati, A. Mantovani, S. Lorenzetti, R. Miglio, A. M. Andrade, D. M. Kristensen, M. J. Perry, S. H. Swan, J. Chen, and F. Belpoggi. 2019. "The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system." *Environ Health* 18 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0453-y>.
- Marant Micallef, C. et al. 2019. "Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures." *Int J Hyg Environ Health* 222 (1): 22-29
- Marchand, A. 2018. "Reconnaissance et Occultation Des Cancers Professionnels: Le Droit à Réparation à l'épreuve de La Pratique (Seine-Saint-Denis)." Thèse de doctorat en Histoire, histoire de l'art et archéologie, Université Paris-Saclay
- Marchand, A. . 2016. "Quand les cancers du travail échappent à la reconnaissance. Les facteurs du non-recours au droit." *Sociétés contemporaines* 2 (102): 103-128.
- Marichalar, P. . 2014. *Médecin du travail, médecin du patron ?* Edited by Les presses de Sciences Po. *Nouveaux débats*. Paris.
- Marquardt, S. . 2002. "Pesticides, Parakeets, and Unions in the Costa Rican Banana Industry, 1938-1962." *Latin American Research Review* 37 (2): 3–36.

- Martinez-Gonzalez, L. J., A. Antúnez-Rodríguez, F. Vazquez-Alonso, A. F. Hernandez, and M. J. Alvarez-Cubero. 2020. "Genetic variants in xenobiotic detoxification enzymes, antioxidant defenses and hormonal pathways as biomarkers of susceptibility to prostate cancer." *Sci Total Environ* 730: 138314. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138314>.
- Mas, M., P. Ragois, D. Leger, A. Reygagne, and J. Proteau. 1993. "What is the meaning of an isolated variation in cholinesterase activity? Results of a study in 101 workers exposed to organophosphorus pesticides." *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Securite Sociale* 54 (7): 592-594.
- Maskey, E., H. Crotty, T. Wooten, and I. A. Khan. 2019. "Disruption of oocyte maturation by selected environmental chemicals in zebrafish." *Toxicol In Vitro* 54: 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.09.017>.
- Maudouit, M., and M. Rochoy. 2019. "[Systematic review of the impact of chlordecone on human health in the French West Indies]." *Therapie* 74 (6): 611-625. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.01.010>.
- Mercier, T., Großkopf, C., Martin, S. 2019. "Potential operator dermal exposure during foliar indoor application: a comparison between knapsack, trolley sprayer and lance equipment." *Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 14 (1): 5-15.
- Merlin, C. 2015. "Recherche de la signature biologique de la dégradation du chlordécone dans le sol des Antilles françaises." Université de Bourgogne. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01508920/file/these_A_MERLIN_Chloe_2015.pdf.
- Montegna, S. P. . 2010. "The Affected: The Nicaraguan Ex-Banana Workers Movement's Struggle for Indemnification & Government Assistance from DBCP Exposure. ." *Capstone Collection* 1367.
- Mottet, Nicolas, Roderick C. N. van den Bergh, Erik Briers, Thomas Van den Broeck, Marcus G. Cumberbatch, Maria De Santis, Stefano Fanti, Nicola Fossati, Giorgio Gandaglia, Silke Gillissen, Nikos Grivas, Jeremy Grummet, Ann M. Henry, Theodoros H. van der Kwast, Thomas B. Lam, Michael Lardas, Matthew Liew, Malcolm D. Mason, Lisa Moris, Daniela E. Oprea-Lager, Henk G. van der Poel, Olivier Rouvière, Ivo G. Schoots, Derya Tilki, Thomas Wiegel, Peter-Paul M. Willemse, and Philip Cornford. 2020. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer - 2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- Moyano, P., J. García, J. M. García, A. Pelayo, P. Muñoz-Calero, M. T. Frejo, M. J. Anadon, M. Lobo, and J. Del Pino. 2020. "Chlorpyrifos-induced cell proliferation in human breast cancer cell lines differentially mediated by estrogen and aryl hydrocarbon receptors and KIAA1363 enzyme after 24 h and 14 days exposure." *Chemosphere* 251: 126426. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126426>.
- Multigner, L, P Kadhel, F Huc-Terki, J P Thome, E Janky, and J Auger. 2006. "Exposure to Chlordecone and Male Fertility in Guadeloupe (French West Indies)." *Epidemiology* 17 (6): S372.
- Multigner, L., L. Brureau, and P. Blanchet. 2016. "Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux." *Bull Epidémiol Hebd* 730 (5): 39-40.
- Multigner, L., P. Kadhel, F. Rouget, P. Blanchet, and S. Cordier. 2016. "Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations." *Environ Sci Pollut Res Int* 23 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4621-5>.
- Multigner, L., J. R. Ndong, A. Giusti, M. Romana, H. Delacroix-Maillard, S. Cordier, B. Jégou, J. P. Thome, and P. Blanchet. 2010. "Chlordecone exposure and risk of prostate cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28 (21): 3457-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2153>.
- Nisse, C., J. M. Haguenoer, B. Grandbastien, C. Preudhomme, B. Fontaine, J. M. Brillet, R. Lejeune, and P. Fenau. 2001. "Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France." *Br J Haematol* 112 (4): 927-35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x>.
- NTP. 2016. *Report on Carcinogens, Fourteenth Edition*. National Toxicology Program. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. (Research Triangle Park, NC). <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.
- Nyberg, T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, Brook MN, Hussain N, Keating D, Lee A, McMahan R, Morgan A, Mullen A, Osborne A, Rageevakumar R; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators, Kote-Jarai Z, Eeles R, Antoniou AC. 2019. " Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk." *Eur Urol*. 75 (5): 834-845. . <https://doi.org/doi:10.1016/j.eururo.2018.11.015>.
- Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, Jeter J, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. 2019. " The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate

- cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. ." *Prostate*. 79 (8): 880-895. <https://doi.org/10.1002/pros.23795> .
- Onco Hauts-de-France. 2019. *Référentiel régional de prise en charge des cancers urologiques*.
- Ouzzani, M., H. Hammady, Z. Fedorowicz, and A. Elmagarmid. 2016. "Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews." *Syst Rev* 5 (1): 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- Pang, A.M., S. Gay, R. Yadav, C. Dolea, C. Ponce, R. Velayudhan, A. Grout, J. Fehr, A. Plenge-Boenig, and P. Schlagenhauf. 2020. "The safety and applicability of synthetic pyrethroid insecticides for aircraft disinsection: A systematic review." *Travel Medicine and Infectious Disease* 33.
- Pardo, L. A., L. E. Beane Freeman, C. C. Lerro, G. Andreotti, J. N. Hofmann, C. G. Parks, D. P. Sandler, J. H. Lubin, A. Blair, and S. Koutros. 2020. "Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators." *Environ Health* 19 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00583-0>.
- Paumier A., Sadeg N., Brousse F., Voide P. . 2020. "Imprégnation des agriculteurs par les pesticides." *Références en santé au travail*.
- Pham, T. H., L. Derian, C. Kervarrec, P. Y. Kernanec, B. Jégou, F. Smagulova, and A. Gely-Pernot. 2019. "Perinatal Exposure to Glyphosate and a Glyphosate-Based Herbicide Affect Spermatogenesis in Mice." *Toxicol Sci* 169 (1): 260-271. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz039>.
- Pi, N., S. E. Chia, C. N. Ong, and B. C. Kelly. 2016. "Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk: Results from a case-control study in Singapore." *Chemosphere* 144: 1505-12. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.020>.
- Piel, Clément, Camille Pouchieu, Camille Carles, Béatrix Béziat, Mathilde Boulanger, Mathilde Bureau, Amandine Busson, Anne Grüber, Yannick Lecluse, Lucile Migault, Marine Renier, Virginie Rondeau, Xavier Schwall, Séverine Tual, AGRICAN group, Lebailly Pierre, and Isabelle Baldi. 2019. "Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN." *Environment International* 130: 104876.
- PNUE. 2007. *Chlordécone : Projet d'évaluation de la gestion des risques établi par le groupe de travail spécial sur le chlordécone du Comité d'étude des polluants organiques persistants de la Convention de Stockholm*. Programme des Nations Unies pour l'environnement.
- Pouchieu, Camille, Clément Piel, Camille Carles, Anne Gruber, Catherine Helmer, Séverine Tual, Elisabeth Marcotullio, Pierre Lebailly, and Isabelle Baldi. 2018. "Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study." *International Journal of Epidemiology* 47 (1): 299-310.
- Procaccia, C., and J.Y. Le Déaut. 2009. *Impacts de l'utilisation de la chlordécone et des pesticides aux Antilles : bilan et perspectives d'évolution*. <https://www.senat.fr/rap/r08-487/r08-487.html>.
- Puech, P., A. Sufana-Iancu, B. Renard, A. Villers, and L. Lemaître. 2012. "Pourquoi et comment détecter le cancer de la prostate en IRM ?" *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 93 (4): 291-301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jradio.2012.01.011>.
- Quittelier, B. . 2009. "Bananeraies et environnement : l'impact du mode d'exploitation." *Belgeo* 1: 83-104.
- Randazzo, M., A. Müller, S. Carlsson, D. Eberli, A. Huber, R. Grobholz, L. Manka, A. Mortezaei, T. Sulser, F. Recker, and M. Kwiatkowski. 2016. "A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau)." *BJU Int* 117 (4): 576-83. <https://doi.org/10.1111/bju.13310>.
- Rao, D., H. Yu, Y. Bai, X. Zheng, and L. Xie. 2015. "Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis." *Onco Targets Ther* 8: 2817-26. <https://doi.org/10.2147/ott.S89769>.
- Renard-Penna, R. , I. Brenot-Rossi, L. Salomon, and M. Soulié. 2015. *Prog Urol* 25 (15): 933-946
- Renard Penna, R., I. Brenot-Rossi, L. Salomon, and M. Soulié. 2015. "Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire." *Progrès en Urologie* 25 (15): 933-946. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.purol.2015.07.016>.
- Rooney, A. A., A. L. Boyles, M. S. Wolfe, J. R. Bucher, and K. A. Thayer. 2014. "Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments." *Environ Health Perspect* 122 (7): 711-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307972>.
- Rouvière, O. 2016. "Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique avant chaque biopsie de prostate ? ." *Bull Epidémiol Hebd*. 706. (11): 39-40.
- Rouvière, O. 2019. "IRM multiparamétrique de la prostate : protocole pratique." *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2 (3): 130-134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jidi.2019.04.001>.

- Rozet F, Hennequin C, Beuzeboc P, Mathieu R, Mongiat-Artus P, Beauval JB, et al. . 2020. "Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu — actualisation 2018—2020 : Cancer de la prostate. ." *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* (30): 430-438.
- Russo, G. I., A. E. Calogero, R. A. Condorelli, G. Scalia, G. Morgia, and S. La Vignera. 2020. "Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *Aging Male* 23 (2): 132-138. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1455178>.
- Ruuskanen, S., M. J. Rainio, C. Gómez-Gallego, O. Selenius, S. Salminen, M. C. Collado, K. Saikkonen, I. Saloniemi, and M. Helander. 2020. "Glyphosate-based herbicides influence antioxidants, reproductive hormones and gut microbiome but not reproduction: A long-term experiment in an avian model." *Environ Pollut* 266 (Pt 1): 115108. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115108>.
- Salaris, C. . 2014. "Agriculteurs victimes des pesticides : une nouvelle mobilisation collective en santé au travail." *La nouvelle revue du travail* 4.
- Sampaio, C. F., K. V. Prates, Geml Siervo, P. C. F. Mathias, and G. S. A. Fernandes. 2020. "Impairment of testicular development in rats exposed to acephate during maternal gestation and lactation." *Environ Sci Pollut Res Int* 27 (5): 5482-5488. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07209-0>.
- Schneider, K., M. Schwarz, I. Burkholder, A. Kopp-Schneider, L. Edler, A. Kinsner-Ovaskainen, T. Hartung, and S. Hoffmann. 2009. "'ToxRTool', a new tool to assess the reliability of toxicological data." *Toxicol Lett* 189 (2): 138-44. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.013>.
- Schröder, F. H., P. van der Maas, P. Beemsterboer, A. B. Kruger, R. Hoedemaeker, J. Rietbergen, and R. Kranse. 1998. "Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer." *J Natl Cancer Inst* 90 (23): 1817-23. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.23.1817>.
- Shea, B. J., B. C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson, and D. A. Henry. 2017. "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." *Bmj* 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Shen, Y., J. Zhang, J. Xie, and J. Liu. 2020. "In vitro assessment of corticosteroid effects of eight chiral herbicides." *J Environ Sci Health B* 55 (2): 91-102. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1665408>.
- Shrestha, S., C. G. Parks, A. P. Keil, D. M. Umbach, C. C. Lerro, C. F. Lynch, H. Chen, A. Blair, S. Koutros, J. N. Hofmann, L. E. Beane Freeman, and D. P. Sandler. 2019. "Overall and cause-specific mortality in a cohort of farmers and their spouses." *Occup Environ Med* 76 (9): 632-643. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105724>.
- Soulié, M., X. Rebillard, and A. Villers. 2003. "Cancer de prostate : Dépistage du cancer de la prostate." *Prog Urol* 13 (5): 1272-1275.
- SPF. 2018. *Évaluation des expositions professionnelles aux pesticides utilisés dans la culture de la banane aux Antilles et description de leurs effets sanitaires. Projet Matphyto DOM*. Santé publique France (Saint-Maurice).
- Sriitharan, J., J. S. MacLeod, C. B. McLeod, A. Peter, and P. A. Demers. 2019. "Prostate cancer risk by occupation in the Occupational Disease Surveillance System (ODSS) in Ontario, Canada." *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 39 (5): 178-186. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.39.5.02>.
- Striffler, S. . 2008. "El fruto del neoliberalismo: Organización laboral transnacional en el contexto de la industria bananera global, y el caso ecuatoriano." *Clio America* 4 (2): 179-194.
- Striffler, S., M. Moberg, G.M. Joseph, and E.S. Rosenberg. 2003. "Banana Wars: Power, Production, and History in the Americas,." *Duke university press*.
- Stroup, D. F., J. A. Berlin, S. C. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe, and S. B. Thacker. 2000. "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group." *Jama* 283 (15): 2008-12. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
- Sun, W., Y. Jia, X. Ding, L. Dai, C. Liu, J. Wang, G. Zhao, H. Zhou, and L. Yu. 2019. "Combined effects of pentachlorophenol and its byproduct hexachlorobenzene on endocrine and reproduction in zebrafish." *Chemosphere* 220: 216-226. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.100>.
- Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. . 2016. "Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. ." *J Clin Oncol* 34 (1): 91-101. . <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0096>. .
- Taylor, J. R. 1982. "Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results." *Neurotoxicology* 3 (2): 9-16.
- Teng, M., C. Wang, M. Song, X. Chen, J. Zhang, and C. Wang. 2020. "Chronic exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to flutolanil leads to endocrine disruption and reproductive disorders." *Environ Res* 184: 109310. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109310>.

- Thébaud-Mony, A. 1991. "De la connaissance à la reconnaissance des maladies professionnelles en France: acteurs et logiques sociales. La Documentation française".
- Thébaud-Mony, A. . 2006. "Histoires professionnelles et cancer." *Actes de la recherche en sciences sociales* 163 (3): 18–31.
- Thomas, Peter, and Jing Dong. 2019. "Novel mechanism of endocrine disruption by fungicides through binding to the membrane androgen receptor, ZIP9 (SLC39A9), and antagonizing rapid testosterone induction of the intrinsic apoptotic pathway." *Steroids* 149: 108415. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.05.007>.
- Thompson, I. M., P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, G. J. Miller, L. G. Ford, M. M. Lieber, R. D. Cespedes, J. N. Atkins, S. M. Lippman, S. M. Carlin, A. Ryan, C. M. Szczepanek, J. J. Crowley, and C. A. Coltman, Jr. 2003. "The influence of finasteride on the development of prostate cancer." *N Engl J Med* 349 (3): 215-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>.
- Thompson, I. M., D. K. Pauler, P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, H. L. Parnes, L. M. Minasian, L. G. Ford, S. M. Lippman, E. D. Crawford, J. J. Crowley, and C. A. Coltman, Jr. 2004. "Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter." *N Engl J Med* 350 (22): 2239-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
- Thouvenin, I., Bouneb, F., Mercier, T. 2017. "Operator dermal exposure and protection provided by personal protective equipment and working coveralls during mixing/loading, application and sprayer cleaning in vineyards." *International journal of occupational safety and ergonomics: JOSE* 23 (2): 229-239.
- Thuillier, F., Y. Fulla, N. Eche, J. M. Riedinger, and Sfbc Sfmn Groupe de Travail Cnbh. 2010. "Les pratiques professionnelles en biologie lors du dépistage et du suivi thérapeutique du cancer de la prostate." *Bio tribune magazine* 37 (1): 18-24. <https://doi.org/10.1007/s11834-010-0029-1>.
- Torny, D. . 2009. *Impact sanitaire de l'utilisation du chlordécone aux Antilles françaises – Recommandations pour les recherches et les actions de santé publique* (Saint-Maurice (Fra)).
- US EPA. 2009. *Toxicological review of chlordecone (kepone) (CAS No. 143-50-0). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*. (Washington). <https://iris.epa.gov/static/pdfs/1017tr.pdf>
- Vainqueur-Christophe, M.H. 2019. *Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi tendant à la création d'un fonds d'indemnisation des victimes du chlordécone et du paraquat en Guadeloupe et en Martinique*. Assemblée nationale. http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/115b1614_rapport-fond#.
- Verdol, P. NR. *Le Chlordécone aux Antilles françaises et en Europe : du principe de précaution fort à celui d'inégalité devant la loi*.
- Vilardebo, Anselme, M. Beugnon, Philippe Melin, J. Lecoq, and Bernard Aubert. 1974. "Chlordecone et autres insecticides dans la lutte contre le charançon du bananier *Cosmopolites sordidus* Germ." *Review of archive.Fruits* 29 (4): 267-278.
- Wang, D., X. Wan, Y. Zhang, Z. Kong, Y. Lu, X. Sun, Y. Huang, C. Ji, D. Li, J. Luo, W. Gu, C. Wang, Y. Li, and Y. Xu. 2019. "A novel androgen-reduced prostate-specific lncRNA, PSLNR, inhibits prostate-cancer progression in part by regulating the p53-dependent pathway." *Prostate* 79 (12): 1362-1377. <https://doi.org/10.1002/pros.23840>.
- Wang, Y., G. Yang, W. Shen, C. Xu, S. Di, D. Wang, X. Li, X. Wang, and Q. Wang. 2020. "Synergistic effect of fenprothrin and paclobutrazol on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*)." *Environ Pollut* 266 (Pt 3): 115067. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115067>.
- Wang, Y., Y. Zhang, T. Zeng, W. Li, L. Yang, and B. Guo. 2019. "Accumulation and toxicity of thiamethoxam and its metabolite clothianidin to the gonads of *Eremias argus*." *Sci Total Environ* 667: 586-593. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.419>.
- Wastensson, G., S. Hagberg, E. Andersson, B. Johnels, and L. Barregård. 2006. "Parkinson's disease in diphenyl-exposed workers--a causal association?" *Parkinsonism Relat Disord* 12 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.06.010>.
- Watts, E. L., P. N. Appleby, A. Perez-Cornago, H. B. Bueno-de-Mesquita, J. M. Chan, C. Chen, B. A. Cohn, M. B. Cook, L. Flicker, N. D. Freedman, G. G. Giles, E. Giovannucci, R. E. Gislefoss, G. J. Hankey, R. Kaaks, P. Knekt, L. N. Kolonel, T. Kubo, L. Le Marchand, R. N. Luben, T. Luostarinen, S. Männistö, E. J. Metter, K. Mikami, R. L. Milne, K. Ozasa, E. A. Platz, J. R. Quirós, H. Rissanen, N. Sawada, M. Stampfer, F. Z. Stanczyk, P. Stattin, A. Tamakoshi, C. M. Tangen, I. M. Thompson, K. K. Tsilidis, S. Tsugane, G. Ursin, L. Vatten, N. S. Weiss, B. B. Yeap, N. E. Allen, T. J. Key, and R. C. Travis. 2018. "Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies." *Eur Urol* 74 (5): 585-594. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.024>.

- WCRF. 2018. "Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective- The Third Expert Report."
- Weil, E., L. Kusterer, and M.H. Brogard. 1965. "Intolérance à un produit d'imprégnation antifongique des emballages d'agrumes." *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale* 26: 405-408.
- Weinreb, J. C., J. O. Barentsz, P. L. Choyke, F. Cornud, M. A. Haider, K. J. Macura, D. Margolis, M. D. Schnall, F. Shtern, C. M. Tempany, H. C. Thoeny, and S. Verma. 2016a. "PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2." *Eur Urol* 69 (1): 16-40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>.
- Weinreb, Jeffrey C., Jelle O. Barentsz, Peter L. Choyke, Francois Cornud, Masoom A. Haider, Katarzyna J. Macura, Daniel Margolis, Mitchell D. Schnall, Faina Shtern, Clare M. Tempany, Harriet C. Thoeny, and Sadna Verma. 2016b. "PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2." *European urology* 69 (1): 16-40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>.
- Wesseling, C., A. Ahlbom, D. Antich, A.C. Rodriguez, R. Castro. . 1996. "Cancer in Banana Plantation Workers in Costa Rica." *International Journal of Epidemiology* 25 (6): 1125–1131.
- WHO. 1986. *KELEVAN*. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization (Genève).
- WHO. 1987. *KELEVAN* International Programme on Chemical Safety, World Health Organization.
- WHO. 1990. *Chlordecone - Health and safety guide*. International Programme on Chemical Safety - World Health Organization (Genève). <http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg041.htm>.
- Wong, Lilian I. L., Mark P. Labrecque, Naokazu Ibuki, Michael E. Cox, John E. Elliott, and Timothy V. Beischlag. 2015. "p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) repress prostate specific antigen levels in human prostate cancer cell lines." *Chemico-biological interactions* 230: 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.02.002>.
- Wu, K., Y. Li, P. Pan, Z. Li, Y. Yu, J. Huang, F. Ma, L. Tian, Y. Fang, Y. Wang, H. Lin, and R. S. Ge. 2020. "Gestational vinclozolin exposure suppresses fetal testis development in rats." *Ecotoxicol Environ Saf* 203: 111053. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111053>.
- Xiang, D., L. Zhong, S. Shen, Z. Song, G. Zhu, M. Wang, Q. Wang, and B. Zhou. 2019. "Chronic exposure to environmental levels of cis-bifenthrin: Enantioselectivity and reproductive effects on zebrafish (*Danio rerio*)." *Environ Pollut* 251: 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.089>.
- Xu J, Lange EM, Lu L, et al. 2013. "HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG)." *Hum Genet* 132 (1): 5-14. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1229-4>.
- Yang, F., J. Li, G. Pang, F. Ren, and B. Fang. 2019. "Effects of Diethyl Phosphate, a Non-Specific Metabolite of Organophosphorus Pesticides, on Serum Lipid, Hormones, Inflammation, and Gut Microbiota." *Molecules* 24 (10). <https://doi.org/10.3390/molecules24102003>.
- Yang, F. W., B. Fang, G. F. Pang, and F. Z. Ren. 2019. "Organophosphorus pesticide triazophos: A new endocrine disruptor chemical of hypothalamus-pituitary-adrenal axis." *Pestic Biochem Physiol* 159: 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.05.021>.
- Yang, F. W., G. P. Zhao, F. Z. Ren, G. F. Pang, and Y. X. Li. 2020. "Assessment of the endocrine-disrupting effects of diethyl phosphate, a nonspecific metabolite of organophosphorus pesticides, by in vivo and in silico approaches." *Environ Int* 135: 105383. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105383>.
- Yang, L. L., P. F. Zhang, T. Y. Zhang, W. Shen, Y. Zhao, and S. Yin. 2019. "Ortho-phenylphenol exposure impairs porcine sperm motility through AMPK/AKT signaling pathway." *Environ Mol Mutagen* 60 (9): 830-836. <https://doi.org/10.1002/em.22324>.
- Yang, L., Q. Shen, T. Zeng, J. Li, W. Li, and Y. Wang. 2020. "Enrichment of imidacloprid and its metabolites in lizards and its toxic effects on gonads." *Environ Pollut* 258: 113748. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113748>.
- Zárate, L. V., C. A. Pontillo, A. Español, N. V. Miret, F. Chiappini, C. Cocca, L. Álvarez, D. K. de Pisarev, M. E. Sales, and A. S. Randi. 2020. "Angiogenesis signaling in breast cancer models is induced by hexachlorobenzene and chlorpyrifos, pesticide ligands of the aryl hydrocarbon receptor." *Toxicol Appl Pharmacol* 401: 115093. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115093>.
- Zhang, C., T. Schilirò, M. Gea, S. Bianchi, A. Spinello, A. Magistrato, G. Gilardi, and G. Di Nardo. 2020. "Molecular Basis for Endocrine Disruption by Pesticides Targeting Aromatase and Estrogen Receptor." *Int J Environ Res Public Health* 17 (16). <https://doi.org/10.3390/ijerph17165664>.
- Zhang, J., L. Qian, C. Wang, M. Teng, M. Duan, Y. Zhou, X. Chen, R. Bo, C. Wang, and X. Li. 2020. "Dysregulation of endocrine disruption, apoptosis and the transgenerational toxicity induced by

spirotetramat."
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124900>.

Chemosphere

240:

124900.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère du travail

Ministère des Solidarités et de la Santé

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

Direction
générale du travail
DGTService des relations et des
conditions de travail SRCTSous-direction des conditions
de travail et de la santé et de la
sécurité au travail
CT39-43, quai André Citroën
75002 Paris cedex 15

Le directeur général du travail,

La directrice de la sécurité sociale,

Le directeur des affaires financières, sociales
et logistiques,

à

Monsieur Roger Genet
Directeur général de l'Agence nationale de
sécurité sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail (Anses)14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex**Copies à :** la direction générale de la santé et à
l'INSERM

Paris, 26 NOV. 2018

Affaire suivie par : Caroline Rens

Tél : 01.44.38.27.89

Mél : caroline.rens@travail.gouv.fr

Objet : Saisine relative à l'expertise sur les pesticides et notamment la chlordécone en vue de la création d'un tableau de maladie professionnelle ou de recommandations aux Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP)

Le plan d'actions sur les produits phytopharmaceutiques publié en avril 2018 vise notamment, sur la base des recommandations formulées par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), l'Inspection générale des finances (IGF) et le Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux (CGAAER) dans leur rapport conjoint de janvier 2018, à améliorer la prise en charge des maladies professionnelles liées aux pesticides.

Dans ce cadre, les pouvoirs publics ont, par courrier en date du 24 avril 2018, saisi l'INSERM afin d'actualiser l'expertise collective de 2013 relative aux effets des

1

pesticides sur la santé, qui synthétise les connaissances des effets sur la santé pouvant résulter des expositions aux pesticides liées à des usages professionnels ou encore sur les conséquences d'une exposition, professionnelle ou non, pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de l'enfant. Un addendum a été joint par courrier du 28 septembre 2018, sollicitant une priorisation sur le sujet de l'exposition à la chlordécone et cancer de la prostate. L'expertise de l'INSERM doit être conduite en lien étroit avec votre agence, qui a publié en 2016 un rapport d'expertise sur les expositions professionnelles aux pesticides des personnes travaillant dans le secteur agricole.

Les travaux d'actualisation de l'Inserm porteront sur les pathologies pour lesquelles une association positive avec l'exposition aux pesticides a déjà été identifiée (maladie de Parkinson, Hémopathies malignes et cancer de la prostate) et seront complétés par l'examen d'autres pathologies qui n'ont pas été abordées ou n'ont pas été suffisamment approfondies en 2013. Ils ont notamment vocation à être exploités pour définir les conditions de reconnaissance des maladies professionnelles liées aux pesticides.

Dans ce contexte, la nouvelle mission d'expertise confiée à votre agence, préalable à l'élaboration des tableaux de maladies professionnelles ou à l'élaboration de recommandations aux CRRMP, nous conduit à vous saisir d'une demande d'expertise complémentaire à celle de l'INSERM, qui permettra aux partenaires sociaux et à l'État, le cas échéant, d'actualiser la liste des tableaux de maladies professionnelles ou de formuler des recommandations aux CRRMP, tant pour le régime agricole que pour le régime général.

En termes de volume, la majeure partie des pesticides est utilisée pour les besoins de l'agriculture, mais la définition des pesticides concerne au sens large une substance utilisée pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (insectes, champignons, bactéries, rongeurs, mollusques...) regroupant ainsi les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les antiparasitaires à usages humains ou vétérinaires. Dans le cadre du régime général, peuvent notamment être concernés par l'usage de pesticides:

- la production de substances et produits pesticides ;
- l'entretien des voiries, jardins et parcs ;
- la protection des matériaux (industrie du bois, peintures antisalissure pour les bateaux, plastiques, textiles, cuirs etc...);
- la protection des fluides industriels (huiles de coupe pour le travail des métaux, fabrication du papier...);
- la désinfection (secteur médical, pharmaceutique, agroalimentaire, élevages d'animaux...);
- lutte contre les insectes (termites, punaises de lit, cafards ...) dont la lutte antivectorielle (moustique, tiques...);
- la lutte contre les rongeurs ;
- les usages vétérinaires (traitements antiparasitaires).

A cette liste s'ajoute les usages domestiques (plantes, animaux, désinsectisation, jardinage, bois).

Par leurs fonctions, certaines des substances sont communes aux différents usages.

Nous attirons votre attention sur les questions soulevées par le groupe de travail sur la maladie de Parkinson et les pesticides mandaté en 2012 par la commission spécialisée

relative aux pathologies professionnelles (CS4) du COCT. Celles-ci portaient notamment sur la caractérisation des familles de substances actives ou de mélanges impliqués ainsi que des expositions relevant du régime général.

Vous voudrez bien, en articulation étroite avec l'actualisation de l'expertise collective de l'INSERM en cours, qu'il conviendra de compléter si nécessaire :

1/ Faire un état des situations d'expositions présentes et passées aux pesticides, définis comme les produits phytopharmaceutiques, les biocides et les antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Vous préciserez les secteurs d'activités, professions, travaux concernés, ainsi que les familles de substances actives ou de mélanges pouvant être impliqués et a minima, leurs fonctions (herbicides, fongicides, etc.).

Aussi, vous pourrez étudier les produits utilisés dans le cadre d'usages communs au régime agricole et au régime général. Une exploration attentive des pesticides utilisés ou manipulés spécifiquement dans les secteurs relevant du régime général est également demandée (secteur agro-alimentaire, industriel, désinsectisation, industrie du bois...).

2/ Etudier le lien entre ces expositions et les pathologies suivantes :

- Les pathologies étudiées dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM et de son actualisation :

- pathologies pour lesquelles une association positive a été démontrée par l'expertise collective de l'INSERM de 2013 (cancer de la prostate, parkinson, hémopathies malignes). Vous accorderez, dans le cadre de vos travaux, une attention particulière à l'usage de la chlordécone qu'il conviendra de traiter en priorité, et pour laquelle un rapport spécifique est sollicité.

- autres pathologies pour lesquelles l'actualisation de l'expertise collective de l'INSERM démontrerait une association positive.
Pour ces pathologies, la saisine concerne les situations d'exposition relevant du régime général et du régime agricole.

- Les pathologies résultant de sensibilisation et d'effets locaux (irritation, corrosion). Pour ces pathologies, la saisine concerne les situations d'exposition relevant du régime général et du régime agricole. L'expertise collective de l'INSERM sera complétée en tant que de besoin.

- Les autres pathologies en lien avec les pesticides utilisés ou manipulés spécifiquement dans les secteurs relevant du régime général, qui n'auraient pas été étudiés dans le cadre de l'actualisation de l'expertise de l'INSERM.

Plus précisément, vous voudrez bien :

- Faire un état des lieux de la reconnaissance des maladies professionnelles mentionnées.

- Discuter la force du lien entre les pathologies mentionnées et les expositions aux pesticides en précisant les travaux associés à ces expositions, ainsi que les familles de

substances actives ou de mélanges impliqués, et a minima leurs fonctions (herbicides, fongicides, etc.).

- Faire état des données existantes de mortalité, de morbidité, d'incidence et de prévalence de ces pathologies.


- Vous voudrez bien tenter d'estimer et discuter, si les données existantes le permettent, le temps de latence entre l'apparition des pathologies et l'exposition.

3/ Faire des recommandations sur les critères diagnostics ou modalités d'établissement du diagnostic à prendre en considération.

4/ Nous vous remercions de bien vouloir nous proposer dans les meilleurs délais un projet de cadrage de vos travaux ainsi que de leur articulation avec ceux de l'INSERM et le calendrier associé en veillant à :

- prioriser l'expertise sur la chlordécone afin d'être en mesure de présenter vos conclusions à la CS4 et à la COSMAP d'ici février 2019 ;
- élaborer un rapport final et en restituer l'ensemble en CS4 et en COSMAP fin 2019 ;
- prévoir, le cas échéant, une présentation de l'état d'avancement des travaux devant la CS4 et la COSMAP.

Le directeur général
du travail



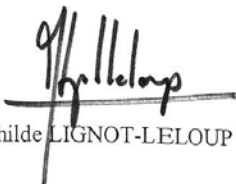
Yves STRULLOU

Le directeur des affaires
financières, sociales et logistiques



Christian LIGEARD

La directrice de la sécurité
sociale



Mathilde LIGNOT-LELOUP

Annexe 2 : Organismes collecteur de données

Généralités	Nom base/enquête/registre	Maladies à caractère professionnel (MCP)
	Gestionnaire	Santé Publique France (inspection médicale du travail, inspection médicale des DIRECCTE, médecins du travail, infirmières du travail, services de santé et sécurité au travail, observatoires régionaux de santé)
	Nuisance	Multinuisances
	Objectifs	<p>Surveiller les MCP pour estimer des prévalences et décrire les agents d'exposition associés,</p> <p>-Repérer les situations professionnelles les plus à risque selon les branches,</p> <p>-Suivre l'évolution des signalements dans le temps,</p> <p>-Alerter : repérer des maladies émergentes et de nouveaux facteurs de risque d'origine professionnelle,</p> <p>-Participer à la révision/extension des tableaux de MP pour améliorer le système d'indemnisation des MP,</p> <p>-Contribuer à l'estimation/compréhension de la sous-déclaration des MP</p>
	Origine des données	<p>Réseau de médecins du travail volontaires signalant les MCP et les agents d'exposition associés, avec l'aide des infirmières du travail et sur la base d'une fiche de signalement.</p> <p>MCP repérés en visites et signalement basé sur l'expertise des médecins du travail.</p>
	Principales données	Maladies, agents d'exposition associés, caractéristiques sociodémographiques et professionnelles des salariés
	Modalités de collecte	Pendant les visites médicales
	Champ géographique	En 2017, 7 régions (nouveau découpage)
	Nombre d'individus/entreprises/sites dans la base	Entre 50 000 et 100 000 salariés selon les années
	Accès aux données granulaires/individuelles	non
	Accès aux données agrégées	Indicateurs régionaux annuels mis en ligne sur le site Internet de Santé publique France
	Limites structurelles des données	Système de collecte de données basé sur le volontariat des médecins du travail
Application à la saisine	Données sur des cas cancers de la prostate issus d'une exposition aux pesticides	Aucune
	Limites spécifiques des données	Non participation de la MSA dans certaines régions et non inclusion de certains salariés agricoles ; faible capture des maladies à délai de latence long ; récente participation des Antilles au dispositif (2018)

Généralités	Nom base/enquête/registre	Données de la direction des risques professionnels (DRP) de la CNAM
	Gestionnaire	CNAM
	Nuisance	Multinuissances
	Objectifs	Production et diffusion d'informations sur les entreprises et les salariés affiliés au régime général, avec volet sanitaire
	Origine des données	Données des assurés ; CRRMP
	Principales données	Données sur les : -malades - région, âge, sexe, régime, profession, poste ; -reconnaisances en MP ; -incidence, prévalence des maladies ; étiologies.
	Champ géographique	FR entière
	Accès aux données granulaires/individuelles	Oui
	Limites structurelles des données	Données de la DRP dépendantes de celles transmises par les CRRMP dont les dossiers sont inégalement renseignés, limitant les analyses, notamment tendancielle et socioéconomiques Contient principalement des données directement utiles à la gestion.
Application à la saisine	Données sur des cas cancers de la prostate issus d'une exposition aux pesticides	Oui : demandes de reconnaissance en MP de cas de cancer de la prostate associé à des expositions aux pesticides examinées en CRRMP pour les régimes générale et agricole, avec les items suivants : agent causal, CIM10, profession, poste, avis des CRRMP si disponibles.
	Limites spécifiques des données	Items des demandes de reconnaissance en MP inégalement renseignés ; absence de mention à certains agents causaux dans des dossiers de demandes de reconnaissance de cas de cancer de la prostate ; complexité des dossiers présentant des agents causaux pouvant rentrer dans la composition des pesticides ; absence de données sur les travailleurs non déclarés.

Généralités	Nom base/enquête/registre	Données de la Direction des Etudes, statistiques et des fonds (DESF) de la MSA
	Gestionnaire	MSA
	Nuisance	Multinuissances
	Objectifs	Production et diffusion d'informations sur les entreprises et les populations agricoles (actifs, exploitants, salariés ou non, familles, retraités) affiliés au régime agricole, avec volet sanitaire.
	Origine des données	Données des assurés ; CRRMP
	Principales données	Données sur les : -malades - région, âge, sexe, régime, profession, poste ; -reconnaissance en MP ; -incidence, prévalence des maladies en général ; étiologies.
	Champ géographique	FR entière.
	Accès aux données granulaires/individuelles	Non
	Accès aux données agrégées	Oui
	Limites structurelles des données	Contient principalement des données directement utiles à la gestion ; secret médical et statistique ; absence des données brutes.
Application à la saisine	Données sur des cas cancers de la prostate issus d'une exposition aux pesticides	Non transmises par la MSA mais par la CNAM.
	Limites spécifiques des données	Données portant uniquement sur des maladies professionnelles reconnues et liées soit aux pesticides, soit au cancer ; absence de données sur les demandes de reconnaissance de MP liées aux pesticides faites hors tableaux ; absence de données sur les refus de reconnaissance de MP liées aux pesticides faites au titre de l'alinéa 7 pour le TMP 59 ; lisibilité limitée du cadre de la reconnaissance considéré dans les statistiques ; secret médical et statistique, quantifications non stabilisées et absence d'explication méthodologique ; absence de données sur les travailleurs non déclarés et sur les statuts des non-salariés agricoles.

Généralités	Nom base/enquête/registre	RNV3P (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles)
	Gestionnaire	ANSES
	Nuisance	Multinuisances
	Objectifs	Dispositif de vigilance et de prévention pour la santé au travail, constitué d'un réseau de compétences en santé au travail et d'une base de données sanitaires, pour : -repérer et décrire les situations professionnelles à risque sanitaire en France ; -rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents ; -améliorer et harmoniser les pratiques de diagnostic des maladies liées au travail ; -constituer une plate-forme d'échanges entre cliniciens et professionnels de santé ; -guider les choix en matière de prévention et contribuer à définir des actions prioritaires régionales ou nationales.
	Origine des données	Données issues des centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) et de services de santé au travail (SST). Elles sont collectées en continu par les médecins des CCPP et par quelques médecins volontaires des SST participant au réseau. La typologie des données collectées est centrée sur l'identification des problèmes de santé au travail (PST) lors des consultations. Les patients sont adressés au CCPP par le médecin du travail pour avis/expertise ou médecin généraliste/spécialiste etc. Il peut également s'agir de salariés pour lesquels un médecin volontaire a observé une maladie qu'il estime être en relation avec une activité professionnelle (présente ou passée). Il faut noter que les données des CCPP reflètent d'abord un système de recours aux soins.
	Principales données	Données cliniques et socio-professionnelles issues des consultations en CCPP et aux SST. Maladies (code CIM10), secteurs d'activité (NAF), postes de travail (CITP), expositions (TEP rnv3p).
	Champ géographique	Tous les 31 CCPP et 8 SST participant au réseau (France métropolitaine + Ile de la Réunion entre 2017 et 2018).
	Accès aux données granulaires/individuelles	Oui
	Accès aux données agrégées	Oui
Limites structurelles des données	Caractérisation du lien d'imputabilité entre facteur de risque et maladie réalisée par les praticiens qui renseignent sur la base de leurs connaissances scientifiques et médicales, après l'analyse de données sur les parcours professionnels des patients qui peuvent être limitée.	
Application à la saisine	Données sur des cas cancérs de la prostate issus d'une exposition aux pesticides	Oui ; cas relevant d'imputabilité forte, moyenne et faible avec les pesticides.
	Limites spécifiques des données	Absence de questionnaire spécifique sur le cancer de la prostate coordonné par les CCPP comme ce peut être le cas pour d'autres maladies ; absence de données spécifiques aux territoires ultra-marins ; données inégalement renseignées sur

		les postes de travail, antécédents familiaux et durées d'exposition.
--	--	--

Annexe 3 : Équations de recherche de la revue de la littérature scientifique relatives aux expositions professionnelles aux pesticides des travailleurs agricoles (actualisation du rapport d'expertise Anses 2016)

REQUÊTES SUR SCOPUS :

#1 TITLE-ABS-KEY ((pesticides AND human AND monitoring) AND (france OR french OR {french overseas department} OR {french overseas territories} OR "DOM-TOM*" OR "DOM-ROM*" OR drom* OR "DROM-COM*" OR {French territories of america} OR "FTA*" OR reunion OR mayotte OR antilles OR guiana OR polynesia OR guadeloupe OR martinique OR "saint-martin")) AND PUBYEAR > 2014

#2 (((occupational AND exposure OR occupational AND health OR occupational AND medicine OR occupational AND hazard OR occupational AND safety OR occupational AND disorders OR safety AND at AND work OR poisoning OR exposure OR biomonitoring OR contamination OR measure) AND (agricultural AND workers OR farm AND workers OR farmworker OR agricultural AND manpower OR farm-hand OR farm AND hand OR farmer OR peasant AND workers OR peasant) AND (agricultural AND chemicals OR agrochemical OR pesticides OR antiparasitic OR ectoparasitocides OR anthelmintics OR acaricides OR insecticides OR fungicides OR herbicides OR veterinary AND products OR veterinary AND drug) AND (french AND overseas AND (departement OR territories)) OR ("DOM-TOM*" OR "DOM-ROM*" OR DROM* OR "DROM-COM*") OR ((french AND territories AND of AND america) OR "FTA*") OR (Reunion OR Mayotte OR Antilles OR Guiana OR polynesia OR guadeloupe OR martinique "saint-martin")) AND PUBYEAR > 2014)))

REQUÊTES SUR PUBMED :

#1 ((Pesticides[Title/Abstract] AND Human[Title/Abstract] AND Monitoring[Title/Abstract]) AND (France[Title/Abstract] OR French[Title/Abstract] OR {french overseas department}[Title/Abstract] OR {french overseas territories}[Title/Abstract] OR "DOM-TOM*" [Title/Abstract] OR "DOM-ROM*" [Title/Abstract] OR DROM*[Title/Abstract] OR "DROM-COM*" [Title/Abstract] OR {french territories of america}[Title/Abstract] OR "FTA*" [Title/Abstract] OR Reunion[Title/Abstract] OR Mayotte[Title/Abstract] OR Antilles[Title/Abstract] OR Guiana[Title/Abstract] OR polynesia[Title/Abstract] OR guadeloupe[Title/Abstract] OR martinique[Title/Abstract] OR "saint-martin"[Title/Abstract])) AND (("2014/12/15"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))

#2 (((Occupational exposure[Title/Abstract] OR occupational health[Title/Abstract] OR occupational medicine[Title/Abstract] OR occupational hazard[Title/Abstract] OR occupational safety[Title/Abstract] OR occupational disorders[Title/Abstract] OR safety at work[Title/Abstract] OR poisoning[Title/Abstract] OR exposure[Title/Abstract] OR biomonitoring[Title/Abstract] OR contamination[Title/Abstract] OR measure)[Title/Abstract] AND (agricultural workers[Title/Abstract] OR farm workers[Title/Abstract] OR farmworker[Title/Abstract] OR agricultural manpower[Title/Abstract] OR farm-hand[Title/Abstract] OR farm hand[Title/Abstract] OR farmer[Title/Abstract] OR peasant workers[Title/Abstract] OR peasant)[Title/Abstract] AND (agricultural chemicals[Title/Abstract] OR agrochemical[Title/Abstract] OR pesticides[Title/Abstract] OR antiparasitic[Title/Abstract] OR ectoparasitocides[Title/Abstract] OR anthelmintics[Title/Abstract] OR acaricides[Title/Abstract] OR insecticides[Title/Abstract] OR fungicides[Title/Abstract] OR herbicides[Title/Abstract] OR veterinary products[Title/Abstract] OR veterinary drug)[Title/Abstract]) AND (France[Title/Abstract] OR French[Title/Abstract] OR {french overseas department}[Title/Abstract] OR {french overseas territories}[Title/Abstract] OR "DOM-TOM*" [Title/Abstract] OR "DOM-ROM*" [Title/Abstract] OR DROM*[Title/Abstract] OR "DROM-COM*" [Title/Abstract] OR {french territories of america}[Title/Abstract] OR "FTA*" [Title/Abstract] OR Reunion[Title/Abstract] OR Mayotte[Title/Abstract] OR Antilles[Title/Abstract] OR Guiana[Title/Abstract]

OR polynesia[Title/Abstract] OR guadeloupe[Title/Abstract] OR martinique[Title/Abstract] OR "saint-martin"[Title/Abstract]) AND (("2014/12/15"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))

Annexe 4 : Équations de recherche de la revue de la littérature scientifique relatives aux expositions professionnelles aux pesticides des travailleurs de secteurs non agricoles

REQUÊTE SUR SCOPUS :

(TITLE-ABS-KEY({Occupational exposure} OR (French Agency for Food et al.) OR {occupational medicine} OR {occupational hazard} OR {occupational safety} OR {occupational disorders} OR {safety at work} OR poisoning OR exposure OR biomonitoring OR contamination OR measure)) AND (TITLE-ABS-KEY(workers OR employee OR personnel)) AND (TITLE-ABS-KEY(pesticides OR antiparasitic OR ectoparasitocides OR anthelmintics OR acaricides OR insecticides OR fungicides OR herbicides OR biocides OR rodenticides OR {veterinary products} OR {veterinary drug})) AND (TITLE-ABS-KEY(France OR French))

REQUÊTE SUR PUBMED :

("occupational exposure"[Title/Abstract] OR "occupational health"[Title/Abstract] OR "occupational medicine"[Title/Abstract] OR "occupational hazard"[Title/Abstract] OR "occupational safety"[Title/Abstract] OR "occupational disorders"[Title/Abstract] OR "safety at work"[Title/Abstract] OR "poisoning"[Title/Abstract] OR "exposure"[Title/Abstract] OR "biomonitoring"[Title/Abstract] OR "contamination"[Title/Abstract] OR "measure"[Title/Abstract]) AND ("workers"[Title/Abstract] OR "employee"[Title/Abstract] OR "personnel"[Title/Abstract]) AND ("pesticides"[Title/Abstract] OR "antiparasitic"[Title/Abstract] OR "ectoparasitocides"[Title/Abstract] OR "anthelmintics"[Title/Abstract] OR "acaricides"[Title/Abstract] OR "insecticides"[Title/Abstract] OR "fungicides"[Title/Abstract] OR "herbicides"[Title/Abstract] OR "biocides"[Title/Abstract] OR "rodenticides"[Title/Abstract] OR "veterinary products"[Title/Abstract] OR "veterinary drug"[Title/Abstract]) AND ("France"[Title/Abstract] OR "French"[Title/Abstract])

Annexe 5 : Classification Tumeurs, ganglions lymphatiques, métastases (TNM) 2016 (Rozet et al., 2020)

T Tumeur primitive	T0 : tumeur primitive non retrouvée
	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2 : tumeur limitée à la prostate : - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; - T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate : - T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions régionaux non évalués
	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1 : atteinte ganglionnaire régionale
	N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M Métastases distance	Mx : métastases à distance non évaluées
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : métastases à distance : - M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; - M1b : atteinte osseuse - M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Annexe 6 : Audition du Pr. Olivier Rouvière, le 3 novembre 2020

Personne auditionnée :

Pr. Olivier Rouvière - Chef de service de Radiologie de l'Hôpital E. Herriot de Lyon et Président de la Société d'Imagerie Génito-Urinaire

Format d'audition :

Conférence Skype

Date et horaire :

Mardi 3 novembre de 16h30 à 18h30

Personnes présentes :

Jean-Dominique DEWITTE [JDD] – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Président de la Société Française de Médecine du Travail

Mélanie BERTIN [MB] – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique)

Alexis D'ESCATHA [ADE] – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université d'Angers - Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset) – Centre Antipoison et de Toxicovigilance du Grand Ouest (Centre hospitalier universitaire d'Angers)

Antoine GISLARD [AG] – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Rouen)

Philippe LAURENT [PL] – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole)

David LUCAS [DL] – Praticien hospitalier (Centre hospitalier universitaire de Brest)

Danièle LUCE [DLu] – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale U1085 Irset)

Miora ANDRIANJAFIMASY [MA] – Coordinatrice d'expertises scientifiques - Anses

Eva OUGIER [EO] – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Alexandra PAPADOPOULOS [AP] – Coordinatrice scientifique de la mission MP - Anses

Valérie PERNELET-JOLY [VPJ] – Cheffe de l'unité Évaluation des risques liés à l'air - Anses

Compte-rendu d'audition :

I - Introduction : une brève introduction relative à la mission du groupe de travail « Maladies professionnelles » (GT MP) est réalisée, incluant une contextualisation des travaux relatifs au diagnostic de la maladie d'intérêt dans le contexte de reconnaissance des maladies professionnelles.

II - Tour de présentation des participants**III - Questions d'audition (cf. liste de questions en annexe) :**

[EO] : *Une démarche diagnostic n'intégrant pas l'examen anatomopathologique de lames de biopsies prostatiques peut-elle affirmer un cancer de la prostate (CaP) avec une probabilité suffisante, notamment dans les cas où le rapport bénéfices/risques attendu par la mise en route d'un traitement n'est pas favorable ou pour les patients présentant une espérance de vie courte (âge avancé, multiples comorbidités, cancer de la prostate métastasé...)?*

Pr. Rouvière : La réponse par défaut à cette question est « non ». Un diagnostic de cancer repose toujours et d'abord sur l'anatomopathologie et il relève de la bonne pratique clinique d'essayer d'avoir systématiquement une preuve histologique de ce que l'on peut suspecter à partir de l'imagerie, de l'examen clinique ou de la biologie, car il est possible d'avoir parfois des surprises. Un éclairage de la part de confrères urologues serait par ailleurs intéressant pour répondre pleinement à cette question. Il

faut se méfier de l'imagerie : il y a des faux positifs, des faux négatifs ; la vérité reste dans la preuve histologique.

Il existe toutefois des situations de bon sens en pratique clinique : par exemple le cas d'un patient âgé qui a « 2000 » de PSA et un stade T3⁷⁹ au toucher rectal (TR), pour lequel on peut raisonnablement se passer de preuve histologique pour poser un diagnostic de CaP. Toutefois dans ce cas précis, faire un ou deux prélèvements de la prostate permet d'avoir la preuve histologique de manière ni trop invasive, et pour un coût peu élevé. Il y a des situations plus compliquées, pour les métastases de CaP où on peut avoir des examens comme le PET scanner qui sont positifs sur des petits ganglions, sur des petits foyers osseux, dont on sait qu'on n'arrivera jamais à les biopsier, et qui peuvent faire prendre des décisions sur le seul PET scanner ; on reste cependant sur un terrain moins solide qu'avec la preuve histologique dans ces cas-là. La pratique, dans tous les CHU a priori, c'est que chaque fois que c'est possible et autant que c'est possible, de se forcer à avoir une preuve histologique de ce qu'on peut imaginer comme étant le diagnostic sur la base de la clinique, de la biologie et de l'imagerie.

[ADE] : Derrière cette question, est-ce que par exemple on peut décider d'un traitement sur un faisceau d'arguments sans anatomopathologie ? Est-ce que dans vos RCP (*réunion de concertation pluridisciplinaire*), sur le plan clinique, vous avez des décisions de mise en route d'un traitement sans preuve histologique ?

Pr. Rouvière : Oui, ou également de changement de traitement quand on hésite entre 2 traitements. La situation la moins rare est celle du patient qui a une forte probabilité d'être micro-métastatique sur le PET scanner, avec des foyers qui sont trop petits ou trop difficiles à biopsier, notamment des petits foyers osseux qu'on ne voit pas au scanner et qu'on ne voit que sur la prise du traceur du PET. Ces patients ne seront jamais biopsiés car on risque de biopsier au mauvais endroit, de plus c'est compliqué de biopsier un os sain. Il peut donc y avoir des décisions de traitement ou d'absence de traitement sur la base de ces seules données d'imagerie. La question du faux positif d'un PET scanner est ainsi une vraie question, car cela peut parfois faire prendre des décisions à tort du fait qu'il n'y ait pas de preuve histologique.

Une autre situation est par exemple des patients qui ont des récurrences biologiques de CaP, c'est-à-dire que le PSA augmente après un traitement, notamment après une radiothérapie de la prostate. On sait qu'il existe des traitements de rattrapage locaux, qui peuvent être de la curiethérapie, des ultrasons focalisés ou de la cryothérapie...mais on sait que chez les patients qui ont déjà été irradiés, ce sont des traitements qui ont une morbidité non négligeable, notamment avec des risques d'incontinence urinaire ou de fistule avec le rectum qui est à côté. Ces patients ont maintenant un PET scanner pour rechercher les métastases, et un certain nombre ont comme cela des petites fixations métastatiques, soit ganglionnaires soit osseuses, pour lesquelles on n'a pas la preuve à l'instant T que ce sont des métastases, mais pour lesquels la suspicion est suffisamment forte pour ne pas les soumettre à un traitement local qui serait quelque part leur seule chance de guérison complète, parce qu'on considère qu'ils sont selon une grande probabilité déjà micro-métastatiques et que ça ne vaut pas le coup de leur faire prendre les risques de morbidité du traitement local. En matière de CaP je pense que c'est la situation la plus fréquente où on peut prendre des décisions de changement de traitement sans preuve histologique. L'autre cas, c'est le patient très âgé, avec « 2000 » de PSA, un TR très positif, qui va avoir une hormonothérapie...il me semble que de temps en temps, ne pas avoir la preuve histologique, ne pas l'embêter avec des biopsies de prostate et le mettre sous hormonothérapie directe n'est pas déraisonnable. Mais justement pour ce type de patient, on peut également faire une ou deux prélèvements prostatiques peu importe où, car la tumeur est souvent volumineuse.

[AG] : Dans des cas où on est sûr des probables CaP peu évolués chez des personnes âgées, sans toutefois avoir de preuves histologiques, est-ce que l'imagerie peut avoir une place dans le diagnostic si l'on se retrouve dans une procédure de reconnaissance de maladie professionnelle (MP) pour le patient lui-même ou ses ayants-droits ?

Pr. Rouvière : A mon avis la réponse est « non ». Si on élimine les cas de patients micro-métastatiques comme décrits précédemment, qu'on va soumettre à des traitements locaux plus ou moins agressifs,

⁷⁹ CaP stade 3 (T3) : le cancer s'étend en dehors de la prostate et/ou aux vésicules séminales.

ou les cas d'énorme tumeur locale avec « 2000 » de PSA chez des patients âgés, et donc si on est dans le cas d'un patient qui a peut-être un CaP cliniquement localisé en imagerie, il est à mon avis impossible de poser le diagnostic de CaP juste sur la base de l'imagerie. Il y a trop de faux positifs, en IRM notamment, pour faire le diagnostic CaP. Il faut absolument une preuve biopsique.

[DL] : Dans certains documents, on peut voir un score PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) pour l'IRM ; est-ce qu'au travers de ce score on peut avoir une aide, un support, sans avoir besoin d'aller jusqu'à la biopsie pour diagnostiquer un CaP?

Pr. Rouvière : La réponse est à 2000% « non » ! Pour replacer l'IRM: pendant longtemps, on a fait le diagnostic du CaP en faisant des biopsies au hasard dans la prostate, des biopsies dites systématiques, c'est-à-dire qu'elles quadrillent la prostate sans vraiment savoir où se situe le cancer a priori. On faisait cela car en imagerie, on voyait mal le CaP, et notamment en échographie. Il a fallu attendre des techniques d'imagerie qui commencent à être un peu plus sensibles, et c'est là qu'est arrivée l'IRM. L'avantage de l'IRM c'est qu'on peut voir des zones suspectes qui vont permettre de continuer à faire les biopsies systématiques mais de faire des biopsies additionnelles dans ces zones suspectes. La pratique de ces biopsies dites ciblées, c'est-à-dire qui se dirigent vers des anomalies IRM, a permis d'augmenter assez nettement la sensibilité de détection du CaP et notamment de ses formes agressives. L'IRM est pour l'instant positionnée comme cela, c'est-à-dire que c'est un outil qui va permettre finalement d'ajouter des biopsies aux biopsies systématiques habituelles, dans des zones considérées comme suspectes et donc permettre de faire qu'il y ait moins de cancers cliniquement significatifs qui passent à travers les mailles du filet. C'est une attitude qui est très récente puisque l'IRM est recommandée maintenant avant les biopsies : depuis 2018 pour l'association Française d'Urologie (AFU) et 2019 pour l'association Européenne d'Urologie (AEU).

Le score PI-RADS dans tout cela : quand il y a un score dans un test diagnostique ce n'est pas très bon signe, cela veut dire qu'on ne sait pas faire le diagnostic « oui / non » et qu'on est obligé d'étaler un peu le diagnostic... Le problème de l'IRM c'est qu'elle est dite multiparamétrique parce qu'on va faire plusieurs séquences d'IRM (des coupes pondérées T2, des coupes pondérées en diffusion, des techniques de perfusion...) et aucune de ces différentes approches n'est très performante en elle-même, c'est quand on croise les informations de ces différentes approches qu'on arrive à mieux localiser les zones suspectes. Le problème de croiser différentes séquences, c'est que cela pose des problèmes d'interprétation ; par exemple, quand 3 séquences vont dans le même sens ça va, par contre si une dit « blanc », la 2^{ème} « gris » et la 3^{ème} « noir » ...que dit-on au final ? Et c'est pour cela qu'il y a un score finalement, c'est pour essayer de traduire le degré de suspicion de chaque lésion. Au début, le score était purement subjectif, c'était le reflet de l'expérience du radiologue (de 1 à 5 est-ce que cette lésion vous considérez que c'est un cancer agressif ?). A partir de 2012 est arrivé le score dit PI-RADS qui se veut être plus objectif. Ce score a eu plusieurs révisions, ce qui montre qu'il n'est pas si facile à mettre sur pied. La version actuelle qui fait foi c'est la version 2.1, qui a des performances diagnostiques intéressantes mais qui est loin d'être parfaite. La Cochrane a fait une revue systématique de la littérature, dont je peux vous passer les références, qui évalue la sensibilité/spécificité de l'IRM, et grosso modo, sa sensibilité avec le score PI-RADS V2 est de 91% (sensibilité poolée) pour des cancers agressifs, par contre sa spécificité n'est que de 37%. L'IRM est un test qui est sensible mais qui n'est pas très spécifique. Dire l'IRM est positive et donc je fais un diagnostic de CaP et je n'ai pas besoin de biopsier : certainement pas ! Ça c'est le 1^{er} point. Le 2^{ème} point, c'est que le score PI-RADS, il nécessite pour atteindre ces degrés de sensibilité une certaine expertise de radiologue en centre expert. La reproductibilité inter-lecteurs du score de PI-RADS est un gros sujet depuis quelques années ; elle est modérée. Donc il reste une part de subjectivité dans ce scoring, et les performances dépendent de l'expérience. Donc il y a aussi un vrai sujet actuellement de savoir où l'IRM est faite, par qui elle est interprétée, et il n'y a pas pour l'instant d'accréditation ou ce genre de chose mais en tout cas il faut des radiologues qui ont de l'expérience. Ainsi, une IRM positive, ce n'est qu'une IRM positive, ce n'est que de l'imagerie, et derrière, tant qu'on est dans une situation a priori de cancer cliniquement localisé (pas un gros T3...), et bien il va falloir faire des biopsies pour prouver qu'il s'agit bien d'un cancer.

[ADE] : Si on reprend l'exemple des micro-tumeurs dont vous parliez tout à l'heure, est-ce qu'elles sont fréquentes parmi les CaP?

Pr. Rouvière : pour le CaP, il y a un score d'agressivité histologique qui est le score de Gleason, qui a été révisé et maintenant on parle de classification (*International Society of Urological Pathology* ; consensus international d'anatomopathologistes) : les cancers ISUP 1 correspondent aux anciens scores de Gleason 6, qui étaient les scores les plus faibles qu'on pouvait observer ; pour ces cancers-

là, très clairement le sens de l'histoire va vers « il ne faut pas les traiter du tout ». Au début on a dit il ne faut pas traiter les petits Gleason 6, maintenant le sens de l'histoire est de dire que la plupart des Gleason 6 il ne faut pas les traiter car ils ne tuent quasiment jamais le patient. Il existe bien sûr des situations « border line » : qu'est-ce qu'on fait s'il y a beaucoup de biopsies positives Gleason 6 et que c'est un patient très jeune ? Il y a encore une zone grise. Mais ces cancers dits non significatifs sont de plus en plus négligés. Les chiffres de sensibilité/spécificité dont je vous parlais tout à l'heure c'est en considérant les Gleason 6 avec les bénins. C'est-à-dire on ne recherche qu'à partir de l'ISUP 2.

Le PET scanner c'est pour rechercher les métastases, c'est différent. Des micros-foyers de métastases c'est une situation complètement différente.

[ADE] : si on recommande l'anatomopathologie (caractère « nécessaire »), est-ce qu'on peut préciser sauf dans le rare cas d'adénocarcinome métastatique avec des micro-tumeurs pour lequel la biopsie n'est pas réalisée (le cas que vous évoquiez tout à l'heure) ? Quel pourcentage cela représente-t-il ? Est-ce quelque chose d'exceptionnel ou est-ce fréquent ?

Pr. Rouvière : ce n'est pas exceptionnel en situation de récurrence biologique c'est-à-dire de récurrence après traitement, mais là c'est des patients qui ont déjà été traités ...

[ADE] : Mais en stade inaugural ?

Pr. Rouvière : Dans le « staging primaire », le patient aura des biopsies pour prouver qu'il a un CaP, on ne fera pas de bilan d'extension de type PET Scan tant qu'on n'a pas la preuve que le patient a un CaP, et pour l'instant, il n'est recommandé de ne faire ces bilans là que chez les patients qui ont les formes les plus agressives ou qui ont des PSA très élevés. Il est recommandé même très exactement de faire des scintigraphies et des scanners qui sont des examens moins sensibles, mais pour lesquels on a des données de pronostic en fonction des traitements qui sont appliqués derrière. Il y a une très grosse polémique actuellement sur le fait de faire des PET scanners aux formes à haut risque (PSA élevé, ou score de Gleason élevé, ou TR montrant une forme avancée) dans le cas du bilan d'extension primaire parce que le groupe de patients qui auraient une scintigraphie osseuse négative et un PET scanner positif va exister parce qu'on sait que le PET scanner est plus sensible, mais ces patients-là, on ne sait pas quel traitement il faut leur appliquer et notamment on ne sait pas s'il ne faut pas les traiter localement ou s'il faut continuer à les traiter localement comme avant où on ne voyait pas ces micros-foyers....

Actuellement il existe un gros débat entre certains qui disent qu'il faut faire des PET scanners car ils sont plus sensibles et qu'on va voir des lésions et certains qui disent mais quel est le pronostic de ce qui est vu, comment traiter ces patients-là. On ne pourra pas y répondre tant que l'on aura pas d'études longitudinales avec des patients qui auront eu des PET scanner au début, qui étaient ou pas « micro-métastatiques » au départ sur le PET scanner et de voir ce que sont devenus ces patients plus tard, donc réponse dans quelques années.

[ADE] : ces cas sont-ils anecdotiques et ne seraient-ils donc pas à mentionner en 1^{ère} colonne d'un tableau de MP ?

Pr. Rouvière : dans la situation de diagnostic primaire, tous les patients auront eu des biopsies prostatiques locales. Un autre débat est s'il faut aller biopsier si quelque chose de bizarre est vu sur le bilan d'extension, si celui-ci a été fait. En terme de MP, ce qui va vous intéresser c'est le diagnostic de cancer dans la glande prostatique. Après, que le patient soit métastatique ou pas c'est un autre débat.

[EO] : Quand vous dites, un taux de « 2000 » de PSA, est-ce un « cut-off » ou est-ce imagé ?

Pr. Rouvière : oui, c'est imagé. Par ailleurs, il existe une controverse sur le fait de dépister ou pas, mais à l'heure actuelle la position consensuelle est de ne pas faire de dépistage de masse. Si l'on faisait des biopsies à 100 hommes de plus de 50 ans qui ne se plaignent de rien, beaucoup de foyers de cancer asymptomatique serait probablement trouvé. L'essentiel de ces cancers ne vont pas être dangereux, ne vont pas tuer le patient. La plupart de ces foyers quiescents sont des cancers ISUP 1, des petits foyers de cancer bien différenciés. L'argument le plus important pour ne pas faire de dépistage de masse, tel que pour la mammographie dans le cas du cancer du sein, c'est qu'on va taper dans ce réservoir de petits foyers de cancer ISUP 1 et donc stresser les patients, les médecins, forcer à des traitements pas forcément utiles car ces cancers ne se seraient certainement pas déclarés pendant la vie du patient. Inversement, on va aussi diagnostiquer des formes agressives et rendre service au patient. L'attitude

consensuelle actuelle est de réaliser un dépistage personnalisé, où en théorie le généraliste ou l'urologue explique au patient qu'un dosage de PSA va être fait et que par ce biais un cancer agressif va peut-être pouvoir être diagnostiqué à temps, ou au contraire qu'un cancer qui n'aurait pas embêté le patient va être détecté (sur-diagnostic) et que les traitements mis en route vont éventuellement générer des troubles sexuels ou urinaires. Le CaP a une énorme prévalence, il faut arriver à diagnostiquer précocement les formes agressives et si possible ne pas voir les autres formes afin d'éviter le sur-traitement. A l'heure actuelle, on diagnostique beaucoup de cancers non significatifs et on les surtraite, et en même temps on laisse passer des formes agressives qu'on va diagnostiquer au stade métastatique seulement.

[DL] : cela rejoint nos interrogations, car dans le cadre des MP, il s'agit d'une reconnaissance médico-sociale pour le patient, tandis que pour les praticiens il s'agit d'une approche thérapeutique. Dans nos balances bénéfiques/risques, spécificité/sensibilité, nous sommes dans une approche qui est assez complexe et qui rejoint ce que vous disiez en termes de santé publique, faut-il chercher à diagnostiquer tous les patients et nous « obliger » à les soigner tous ? Une interrogation importante que nous avons eue, est « jusqu'où aller en terme d'exams et d'invasivité », pour une reconnaissance qui est médico-sociale et non thérapeutique. Comment faire sans examen anatomopathologique, qui reste pour nous l'examen le plus invasif en terme de recherche diagnostique pour le CaP ?

Pr. Rouvière : dans les 2 fois faux évoquées tout à l'heure où les cancers quiescents sont diagnostiqués et où les cancers agressifs ne le sont pas, les biopsies systématiques étaient un peu responsables car si le cancer agressif était un peu caché dans un coin, on passait à côté et inversement on pouvait détecter des petits foyers de cancers quiescents qui peuvent plus ou moins parsemer la prostate et donc on faisait le diagnostic de cancer. C'est pour ça que l'IRM a eu du succès et s'est implantée, car par chance elle détecte très mal les cancers ISUP 1, par faible sensibilité pour ces cancers, tandis qu'elle est très sensible pour détecter les cancers plus agressifs (ISUP 2 à 5). Donc c'est une sorte de filtre à cancers agressifs, que l'on place avant la biopsie et qui peut permettre de mieux diagnostiquer les cancers agressifs et de prendre du recul sur certaines biopsies qui montreraient un cancer ISUP 1 dans un territoire qui est négatif en IRM.

Dans un processus de reconnaissance de MP, la question de « jusqu'où ne pas aller trop loin pour aller chercher le CaP » est importante, car si on le cherche très bien chez tous les patients on va le trouver et on ne rendra pas forcément service aux patients. Afin de ne pas aller trop loin, il s'agit de : rester sur un diagnostic qui prend son point de départ dans la clinique, c'est-à-dire le TR et le PSA et surtout ne pas faire d'IRM à tous les patients car si l'on fait des IRM aux patients qui ont très peu de risques sur la base du TR et du PSA, on va appliquer un examen qui est peu spécifique dans une population avec une très faible prévalence de cancer agressif et tout ce qu'on va récolter dans le filet, ce seront des faux positifs. Ce n'est pas parce que l'IRM est moins invasive que la biopsie qu'il faut élargir les indications. Il faut rester sur ce qui est fait depuis longtemps, si un patient veut s'engager dans une démarche de diagnostic précoce, c'est TR et PSA, et tant que le risque n'est pas jugé suffisant pour réaliser des biopsies on ne fait pas d'IRM (sinon on risque de n'avoir que des faux positifs). Une fois que le risque est jugé suffisant (sur le taux de PSA ou sa cinétique), une IRM est réalisée puis ensuite des biopsies.

[JDO] : chez un patient qui a un TR compatible, des PSA augmentées et une IRM qui montre des lésions, de quelle autre pathologie pourrait-il s'agir ?

Pr. Rouvière : plein d'autres pathologies ! Une base de données a été réalisée dans le service à partir de patients qui ont eu des IRM et une prostatectomie derrière, donc des patients qui ont tous un cancer : toutes les zones positives/anomalies en IRM qui n'avaient pas de cancer sur la pièce opératoire ont été examinées et en fait on trouve des foyers de prostatite, de l'atrophie glandulaire qui est une lésion histologique post-inflammatoire, ou des fois rien, que du tissu normal sur la pièce opératoire donc on ne sait pas ce qui a pu provoquer le faux positif à l'IRM. Dans ces cas, tous les patients avaient un cancer, mais si l'on se met dans une population à moindre risque, à moindre prévalence, la valeur prédictive positive de l'IRM va s'effondrer. Dans le panel des recommandations sur le CaP de l'EAU dont je fais partie, où il y a des radiologues, radiothérapeutes, anapath, oncologues médicaux, ce qui est souligné c'est qu'il n'y a pas d'indication d'IRM tant qu'il n'y a pas d'indication de biopsies. Surtout ne pas faire d'IRM à des patients à très faible risque.

[ADE] : Du fait du contexte médico-social rappelé tout à l'heure, on peut avoir des effets pervers non anticipés avec des demandes d'IRM et d'images au titre du tableau de MP, si tableau de MP il y a, avec des vraies discussions sur le plan thérapeutique à proposer derrière et des effets secondaires, donc des effets de la « too-much médecine » et dont le CaP est un exemple.

Pr. Rouvière : Il existe un débat à l'heure actuelle sur le sujet inverse : quand l'IRM est négative, peut-on se passer de la biopsie ? Ceci est dans le cas d'un sujet qui est jugé suffisamment à risque sur la base du TR et du PSA pour avoir une exploration, mais que l'IRM est négative. C'est un gros débat dans la communauté urologique et uro-radiologique en ce moment, avec 2 approches qui s'affrontent. Il est clair que l'IRM est sensible, mais elle rate quand même des cancers cliniquement significatifs. Sa sensibilité est d'environ de 91%, donc en gros elle rate une dizaine de % de cancer. Pour l'instant les recommandations sont plutôt de dire que si l'IRM est négative mais que le risque avait été jugé suffisant pour faire une exploration, alors il faut aller au bout de la démarche et donc faire des biopsies systématiques. Le rendement de ces biopsies systématiques en cas d'IRM négative est en train d'être étudié et là où ça va être compliqué, c'est que cela va sûrement dépendre des populations. On a l'impression que les biopsies systématiques gardent un rendement non négligeable chez les « biopsies-naïfs » c'est-à-dire lors d'une première série de biopsies. Par contre chez les populations de gens qui ont déjà eu des biopsies négatives et dont le PSA continue à monter, les biopsies systématiques lorsque l'IRM est négative semblent avoir une valeur ajoutée beaucoup plus faible. Probablement car chez ces patients qui ont eu des 1ères séries de biopsies négatives, idéalement déjà avec une IRM au début et qui ont des IRM négatives par la suite, mais pour lesquels les PSA montent, on va concentrer les cas de prostatites latentes, de lésions inflammatoires qui font aussi monter le taux de PSA. Donc quand on va biopsier ces patients-là, on va avoir moins de valeur ajoutée à faire des biopsies. Ce qui manque, c'est un calculateur de risque, qui puisse indiquer s'il faut faire une IRM, une biopsie, en fonction du PSA et du TR, donc de données cliniques et biologiques simples. Ces calculateurs vont arriver mais ne sont pas encore validés. L'avenir sera de considérer les données du TR et du PSA, probablement l'âge du patient, ses antécédents familiaux, des aspects d'origine ethnique également, les sujets antillais ayant il semble un risque accru, et qu'un algorithme estime si le risque est suffisant pour faire une IRM ou pas. Le résultat de l'IRM sera ensuite ajouté pour savoir s'il faut biopsier ou pas. Mais nous n'y sommes pas encore.

[EO] : Dans les cas où l'examen par IRM est contre-indiqué, un scanner peut-il être fait à la place ?

Pr. Rouvière : Le scanner n'a aucune indication pour le diagnostic du CaP. Dans ce cas, il faut revenir à la situation initiale, c'est-à-dire faire des biopsies systématiques. On aimerait avoir une technique échographique pour pouvoir localiser des zones suspectes et les biopsier, comme ce qui est fait avec l'IRM, mais rien n'est validé pour l'instant.

[ADE] : On s'oriente donc vers une définition avec biopsies et confirmation histologique.

Pr. Rouvière : En diagnostic primaire pour un cancer cliniquement localisé, je ne vois pas comment se passer de biopsies, on va faire des tas de bêtises. Même dans le cas d'un patient métastatique, il faut qu'il y ait eu la biopsie initiale. Sauf dans le cas du patient très âgé, qu'on veut laisser tranquille avec un PSA à « 2000 », ce qui veut dire que cela ne peut pas être autre chose qu'un cancer métastatique, peut être que celui-là on peut faire l'impasse, mais encore, j'ai déjà vu des patients avec 70 de PSA, donc relativement élevé sur un 1^{er} dosage, et en fait ce n'était que de la prostatite, il n'y avait pas de cancer.

[ADE] : Est-ce qu'on connaît la performance diagnostique en fonction du taux de PSA et est-ce qu'à un certain taux de PSA on arrive à une performance diagnostique suffisante ?

Pr. Rouvière : Le problème du PSA c'est qu'il n'y a pas de seuil. Il y a toujours bien le seuil de 4 ng/L, mais ce n'est pas suffisant, ce qui compte vraiment c'est d'avoir un PSA le plus bas possible. Il n'y a pas vraiment de seuil mécanique qui devrait faire prendre des décisions, c'est plutôt une cinétique : par exemple un PSA relativement élevé qui fait le yoyo est moins suspect qu'un PSA qui est plus bas mais qui monte régulièrement. C'est pour ça que l'urologue a un sens clinique à exercer en quelque sorte avec son expérience. A côté de la valeur absolue du PSA, les aspects de cinétique sont à prendre en compte. On aimerait rationaliser la décision de passer à l'IRM/aux biopsies avec des algorithmes et des scores, mais nous n'y sommes pas encore. Il existe plein d'études sur la valeur pronostique en fonction de son taux, mais ça restent des études statistiques. Un patient peut avoir 30 de PSA, ce qui commence à être relativement élevé, mais ne pas avoir de cancer tandis qu'un patient peut avoir 1 de PSA et un cancer. C'est un marqueur qui n'est pas parfait. En fait en terme de CaP rien n'est parfait, c'est toujours un faisceau d'arguments. Mais pour un diagnostic définitif, la biopsie reste indispensable.

[EO] : Peut-on donc faire une ou deux biopsies seulement dans le cas particulier du patient âgé métastatique, au lieu du schéma à 12 biopsies recommandé selon les référentiels de pratique ?

Pr. Rouvière : Oui. Si on doit avoir une preuve histologique chez ces patients-là, c'est une bonne façon de faire. De toute façon, ce sont des tumeurs tellement volumineuses cliniquement qu'on va taper dans la tumeur, même en y allant au hasard. Ce n'est d'ailleurs pas la peine de faire subir des IRM à ces patients-là.

[EO] : Il semble finalement que les cas où une biopsie ne pourrait pas être faite, ou ne serait pas recommandée, sont très rares ?

Pr. Rouvière : Oui. Les vraies contre-indications sont très rares, parce que même avec des troubles de la coagulation, on arrive à faire un traitement qui nous permet d'avoir une fenêtre pour faire la biopsie ; pour les patients qui ont eu un accident septique important sur une biopsie on hésite à les re-biopsier, mais s'il faut on le fait. Au final, les cas de patients ne pouvant pas avoir de biopsies sont très rares : en pratique, ce sont ceux qui n'ont plus de rectum.

[DL] : Concernant les calculateurs de scores à partir d'algorithme, est-on sur des horizons de 5 ans, 10 ans ?

Pr. Rouvière : Des scores prédictifs qui n'utilisent pas l'IRM existent déjà et notamment le score européen ERSPC (*European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*), sensé prédire le risque de CaP en fonction de l'âge, du PSA, du TR et du volume prostatique. Une équipe de Rotterdam vient de décrire un score qui inclut l'IRM et qui est accessible en ligne (score ERSPC + score PI-RADS). Ce score est utilisé en service d'urologie pour discuter avec les patients, car c'est aussi un outil pédagogique intéressant. L'idée est d'éviter des biopsies inutiles, où le risque serait trop faible mais ce qu'il manque pour l'instant est la validation externe de ces scores décrits sur des cohortes hollandaises, c'est-à-dire de vérifier que ces scores sont valides sur les patients français et pour notre façon de faire les IRM.

Les recommandations actuelles sont de faire IRM + biopsies s'il y a suspicion de CaP sur la base des PSA et du TR : biopsies systématiques si l'IRM est négative, biopsies systématiques plus ciblées si l'IRM est positive. On se rend compte qu'il y a des patients pour lesquels les suspicions de cancer sont suffisamment importantes pour qu'on fasse une exploration, alors si l'IRM est négative peut-on éviter les biopsies ? Dans les meilleures séries de biopsies, la prévalence de cancer agressif est de 35-40%, donc il y a 60% de biopsies « inutiles », qui en tout cas ne montrent pas de cancer cliniquement significatif. L'enjeu de la recherche dans les années à venir n'est pas tant d'améliorer la sensibilité de la détection du CaP, car avec l'IRM cette sensibilité est déjà élevée, mais ce serait d'éviter des biopsies inutiles.

[EO] : Et concernant les biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ?

Pr. Rouvière : C'est un gros sujet également. Avec l'AFU, une revue de la littérature a été faite qui devrait sortir prochainement. La plupart des marqueurs n'ont pas des degrés de preuve suffisants pour être utilisés. Ils sont un peu tous « tués » par l'IRM, car l'IRM est peu chère et très sensible. Si un marqueur devait s'imposer, ce serait idéalement en amont de l'IRM pour discriminer les patients qui devraient faire une IRM ou être mis sous surveillance ; ce marqueur devrait par ailleurs être peu cher. Pour l'instant on n'y est pas.

[EO] : Pensez-vous que la disponibilité des appareils IRM et des radiologues en capacité de conduire cet examen pour la détection du CaP est suffisante en France ?

Pr. Rouvière : En général, nous sommes nettement sous-dotés en IRM en France, et maintenant qu'il va falloir faire des IRM à tous les patients qui devraient avoir des biopsies de prostate, la disponibilité est une vraie question. On y arrive pour l'instant, car le diagnostic de CaP n'est jamais urgent. Il y a du délai d'attente pour les patients, mais on y arrive. Concernant la question de l'expertise des radiologues, le niveau est maintenant assez bon dans les gros centres publics et privés, mais il est vrai qu'il y a encore un besoin d'enseignement et de monter le niveau des radiologues. Après, une IRM qui n'est pas très bien interprétée l'est souvent par excès, j'ai constaté qu'on devient plus spécifique avec l'expérience.

Questions spécifiques à évoquer durant l'audition :

1) Une démarche diagnostic n'intégrant pas l'examen anatomopathologique de lames de biopsies prostatiques peut-elle affirmer un cancer de la prostate avec une probabilité suffisante, notamment

dans les cas où le rapport bénéfices/risques attendu par la mise en route d'un traitement n'est pas favorable ou pour les patients présentant une espérance de vie courte (âge avancé, multiples comorbidités, cancer de la prostate métastasé...) ?

- 2) Quelles sont, à votre connaissance, les performances (sensibilité et spécificité) des examens ou des combinaisons d'examens suivant pour détecter un cancer de la prostate :
 - Echographie (indépendamment des biopsies)
 - Tomodensitométrie
 - IRM-mp
 - Toucher rectal + Dosage de PSA total sérique + tomodensitométrie
 - Toucher rectal + Dosage de PSA total sérique + IRM-mp

- 3) Quel autre diagnostic médical peut-il être évoqué devant les résultats de ces 3 examens:
 - Toucher rectal normal ou suspect ;
 - Cinétique d'évolution du PSA élevée ou concentration de PSA sérique total > 4 ng/ml ;
 - Lésions cancéreuses suspectées au vu de la conduite d'un examen par IRM-mp par un radiologue?

- 4) Selon vous, les urologues et/ou radiologues ont-ils exploré l'intérêt de l'IRM-mp réalisé avant les biopsies prostatiques pour l'affirmation seule d'un diagnostic du cancer de la prostate, de façon indépendante à la nécessité d'évaluer l'agressivité tumorale pour l'orientation de la thérapeutique à instaurer ?

- 5) La conduite d'un examen par IRM-mp devant une suspicion de cancer de la prostate, ainsi que l'élaboration et l'interprétation d'un compte-rendu détaillé sont-ils réalisables par tout radiologue ou nécessitent-ils un radiologue spécialisé ayant suivi une formation adaptée⁸⁰?

- 6) La disponibilité des appareils d'IRM et des radiologues en France est-elle suffisante pour :
 - la réalisation d'examens avant biopsies prostatiques (détection de lésions, amélioration du ciblage de biopsies dirigées) d'une part;
 - la réalisation de biopsies prostatiques ciblées sous IRM d'autre part?

- 7) Existe-t-il des outils reconnus et standardisé d'aide à l'interprétation des images d'acquisition de l'IRM-mp, visant à estimer un score diagnostique (score PI-RADS) pour déterminer une présomption de cancer de la prostate?

⁸⁰ Telles que les formations pour la conduite d'un examen tomodensitométrique thoracique visant à détecter les pathologies pleuropulmonaires associées à une exposition à l'amiante.

Annexe 7 : Résultats de l'expertise Inserm sur le cancer de la prostate associé à l'exposition aux pesticides

Auteurs, date	Études épidémiologiques	Conclusions	Expositions associées à un excès de risque			
			Dénomination	Secteurs/ Professions/ Tâches	Cultures	Substances/ Famille de substances
Expertise collective Inserm, 2013	<p>3 méta-analyses : études d'incidence ou de mortalité entre 1949 et 1994, en population rurale ou agricole</p> <p>3 méta-analyses : études d'incidence en populations de travailleurs</p> <p>1 étude de Cohorte AHS</p>	<p>Présomption d'un lien forte ++</p> <p>Excès de risque significatif entre 7 et 28%</p>	Pesticides sans distinction	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production		Butylate, terbufos (En présence d'atcd familiaux de cancer de la prostate), carbofuran, coumaphos, fonofos, perméthrine, chlordécone (association modulée par certains polymorphismes du gène codant le chlordécone réductase et par la présence d'atcds familiaux de cancer de la prostate), dieldrine, l'isomère de l'hexachlorocyclohexane et le trans-nonachlore
Expertise collective Inserm, 2019	<p>2 méta-analyses en population générale ou professionnelle MétaOR =1,4 [1,2-1,6] MétaOR=1,3 [1,0-1,6]</p> <p>1 étude cohorte AGRICAN (N=1672 cas) SIR =1,07[1,03-1,11] SIR chez les utilisateurs =1,09[1,03-1,15] SIR chez les non utilisateurs =1,27[1,06-1,50]</p> <p>1 étude de cohorte CanCHEC HR agriculteurs vs non agri =1,11[1,06-1,16]</p> <p>1 analyse cas prévalents (N=114) témoins (N=2824) nichée dans cohorte</p>	<p>Conclusions de 2013 inchangées, sans qu'aucune conclusion supplémentaire ne puisse être avancée concernant les catégories de pesticides impliqués selon leurs cibles d'emploi (insecticides, fongicides, herbicides...) ou leurs familles chimiques d'appartenance</p>		<p>Salariés, exploitants + ouvriers élevage + exposition de manière indirecte: récolte des foins, traitement des semences de blé ou d'orge, le semis et la récolte de plants de tabac</p> <p>Résidence sur une exploitation rurale</p>	<p>Utilisateurs de pesticides dans les cultures suivantes : prairies, élevage bovins, culture de tabac, utilisateurs d'insecticides pour le bétail, blé ou orge, cultures fruitières de + de 25ha, traitement des semences d'orge et de blé</p>	<p>Fonofos (atcd familiaux de cancer de la prostate et forme agressive de la maladie au diagnostic), terbufos et malathion (forme agressive de la maladie au diagnostic), DDT/DDE, aldrine, chlordane, dieldrine, DDD, toxaphène et hexachlorocyclohexane technique, trans-nonachlore en population générale, usage combiné d'insecticides et de fongicides dans une activité agricole</p>

Annexe 8 : Évaluation de la validité des revues institutionnelles par AMSTAR 2

	Pesticides / chlordécone	Chlordécone	Chlordécone	Chlordécone
AMSTAR 2 ITEMS	INSERM 2013-2019	ATSDR 2019	NTP 2016	NIOSH 2016
Les questions de recherche et les critères d'inclusion pour la revue incluait-ils les composants des PECOTS ?	oui (par déduction)	partiellement oui	non	non
2. La revue contient-elle une déclaration explicite selon laquelle les méthodes de revue ont été établies avant la conduite de celle-ci et la revue justifie-t-elle tout écart important par rapport au protocole ?	non pas de mention de protocole	non renseigné	non	non
3. Les auteurs de la revue expliquent-ils leur choix des modèles d'études à inclure dans la revue ?	non	oui	non	non
4. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive?	partiellement oui -recherche dans au moins 2 bases de données : oui -mots clés ou stratégie de recherche fournis : oui -restrictions de publication justifiées : non renseigné	oui	non	non
5. Les auteurs de la revue ont-ils sélectionné les études en double ?	non renseigné	non renseigné	non	non
6. Les auteurs de la revue ont-ils effectué l'extraction des données en double ?	non renseigné	non renseigné	non	non
7. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	non	oui	non	non
8. Les auteurs de la revue ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	oui -populations : oui -exposition : oui -comparateurs : oui -outcomes: oui -modèles de recherche : oui	oui	non	non
9. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais (RdB) dans les études individuelles qui ont été incluses dans la revue ?	Non renseigné	non	non	non
10. Les auteurs de la revue ont-ils rendu compte des sources de financement des études incluses dans l'examen ?	oui	non	non	non

	Pesticides / chlordécone	Chlordécone	Chlordécone	Chlordécone
AMSTAR 2 ITEMS	INSERM 2013-2019	ATSDR 2019	NTP 2016	NIOSH 2016
11. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	pas de méta-analyse	pas de méta-analyse	pas de méta-analyse	pas de méta-analyse
12. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué l'impact potentiel du RdB dans les études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses de preuves ?	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée
13. Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du RdB dans les études individuelles lorsqu'ils ont interprété/discuté les résultats de la revue ?	oui ou si des études non randomisées ont été incluses, la revue a fourni une discussion de l'impact probable du RdB sur les résultats : oui	non	non	non
14. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une explication satisfaisante et une discussion sur l'hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	oui ou si l'hétérogénéité était présente, les auteurs ont effectué une enquête sur les sources de toute hétérogénéité dans les résultats et ont discuté de l'impact de celle-ci sur les résultats de l'examen : oui	partiellement oui	non	non
15. S'ils ont effectué une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils mené une enquête adéquate sur le biais de publication (biais des petites études) et discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée	aucune méta-analyse n'a été réalisée
16. Les auteurs de la revue ont-ils signalé des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris le financement qu'ils ont reçu pour la réalisation de la revue ?	oui	partiellement oui	non	non

Annexe 9 : Équations de recherche de la revue de la littérature scientifique relatives aux publications chez l'humain

REQUÊTES SUR PUBMED :

Pesticides

((((((((((("pesticides"[MeSH Terms]) OR ("pesticide exposure"[Title/Abstract])) OR ("agricultural exposure"[Title/Abstract])) OR ("pesticides application"[Title/Abstract])) OR ("pesticide applicators"[Title/Abstract])) OR ("farmers"[MeSH Terms])) OR ("farm workers"[Title/Abstract])) OR ("farming"[Title/Abstract])) OR ("agricultural workers"[Title/Abstract])) OR (pesticide*[Title/Abstract])) OR (farmer*[Title/Abstract])) AND (((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("prostatic carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("prostate cancer"[Title/Abstract])) OR ("prostatic neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((((((((((("incidence"[MeSH Terms]) OR ("case-control studies"[MeSH Terms])) OR ("cohort studies"[MeSH Terms])) OR ("occupational cancer"[Title/Abstract])) OR ("exposure assessment"[Title/Abstract])) OR ("risk factors"[MeSH Terms])) OR ("incidence"[Title/Abstract])) OR ("case control"[Title/Abstract])) OR ("cohort"[Title/Abstract])) OR ("risk factor*"[Title/Abstract])) OR (case-control[Title/Abstract])) AND (("2018/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

Chlordécone

((((((((((("chlordecone"[MeSH Terms])) OR ("chlordecone"[All Fields])) OR ("merex"[All Fields])) OR ("143-50-0"[EC/RN Number])) AND (((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("prostatic carcinoma"[Title/Abstract])) OR ("prostate cancer"[Title/Abstract])) OR ("prostatic neoplasm"[Title/Abstract])) AND (((((((((((("incidence"[MeSH Terms]) OR ("case-control studies"[MeSH Terms])) OR ("cohort studies"[MeSH Terms])) OR ("occupational cancer"[Title/Abstract])) OR ("exposure assessment"[Title/Abstract])) OR ("risk factors"[MeSH Terms])) OR ("incidence"[Title/Abstract])) OR ("case control"[Title/Abstract])) OR ("cohort"[Title/Abstract])) OR ("risk factor*"[Title/Abstract])) OR (case-control[Title/Abstract])) AND (("2018/12/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

REQUÊTES SUR SCOPUS :

Pesticides

(((INDEXTERMS ("pesticide") OR TITLE-ABS-KEY ("agricultural exposure") OR INDEXTERMS ("farmers") OR TITLE-ABS-KEY ("farm workers") OR TITLE-ABS-KEY ("farming") OR TITLE-ABS-KEY ("agricultural workers") OR TITLE-ABS-KEY ("pesticide*") OR TITLE-ABS-KEY ("farmer*")) AND INDEXTERMS ("prostatic neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("prostatic carcinoma") OR TITLE-ABS-KEY ("prostate cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("prostatic neoplasm")) AND (INDEXTERMS ("incidence") OR INDEXTERMS ("case-control studies") OR INDEXTERMS ("cohort studies") OR TITLE-ABS-KEY ("occupational cancer") OR TITLE-ABS-KEY ("exposure assessment") OR INDEXTERMS ("risk factors") OR TITLE-ABS-KEY ("incidence") OR TITLE-ABS-KEY ("case control") OR TITLE-ABS-KEY ("cohort") OR TITLE-ABS-KEY ("risk factor*") OR TITLE-ABS-KEY ("case-control")) AND PUBYEAR > 2018

Chlordécone

(INDEXTERMS ("chlordecone") OR CHEMNAME ("chlordecone") OR ALL ("chlordecone") OR ALL ("merex") OR CASREGNUMBER ("143-50-0")) AND (INDEXTERMS ("prostatic neoplasms") OR TITLE-ABS-KEY ("prostatic carcinoma") OR TITLE-ABS-KEY ("prostate cancer")

```
) OR TITLE-ABS-KEY ( "prostatic neoplasm" ) ) AND  
( INDEXTERMS ( "incidence" ) OR INDEXTERMS ( "case-control  
studies" ) OR INDEXTERMS ( "cohort studies" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "occupational  
cancer" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "exposure assessment" ) OR INDEXTERMS ( "risk  
factors" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "incidence" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "case control" ) OR TITLE-  
ABS-KEY ( "cohort" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "risk factor*" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "case-  
control" ) ) AND PUBYEAR > 2018
```

Annexe 10 : Évaluation de la validité de l'étude Krestv *et al.* 2019 par MOOSE

Une proposition de checklist pour les auteurs, les éditeurs et les réviseurs de méta-analyses d'études observationnelles	Étude de Krstev <i>et al.</i> 2019
Le rapport sur le contexte doit inclure	
Definition du problème	oui
Declaration de l'hypothèse	oui
Description des outcomes de l'étude	oui
Type d'exposition ou d'intervention utilisé	oui
Type de design d'étude utilisé	oui
Population d'étude	oui
Le rapport sur la stratégie de recherche doit inclure	
Qualifications des chercheurs (par exemple, bibliothécaires et enquêteurs)	non
Stratégie de recherche, y compris la période incluse dans la synthèse et les mots clés	oui
Effort pour inclure toutes les études disponibles, y compris les contacts avec les auteurs	non
Bases de données et registres consultés	non
Logiciel de recherche utilisé, nom et version, y compris les caractéristiques spéciales utilisées (par exemple, explosion)	oui
Utilisation de la recherche manuelle (par exemple, listes de référence des articles obtenus)	oui
Liste des citations localisées et de celles qui sont exclues, avec justification	non
Méthode de traitement des articles publiés dans des langues autres que l'anglais	oui
Méthode de traitement des résumés et des études non publiées	oui
Description de tout contact avec les auteurs	non
Les rapports sur les méthodes doivent inclure	
Description de la pertinence ou de l'adéquation des études rassemblées pour évaluer l'hypothèse à tester	oui
Justification de la sélection et du codage des données (par exemple, principes cliniques solides ou commodité)	non
Documentation sur la manière dont les données ont été classées et codées (par exemple, évaluateurs multiples, mise en insu et fiabilité entre évaluateurs)	non
Évaluation des facteurs de confusion (par exemple, comparabilité des cas et des contrôles dans les études, le cas échéant)	oui
Évaluation de la qualité de l'étude, y compris la mise en insu des évaluateurs de la qualité ; stratification ou régression sur les prédicteurs possibles des résultats de l'étude	partiellement oui
Evaluation de l'hétérogénéité	oui
Description des méthodes statistiques (par exemple, description complète des modèles à effets fixes ou aléatoires, justification du fait que les modèles choisis tiennent compte ou non des prédicteurs des résultats de l'étude, modèles dose-réponse ou méta-analyse cumulative suffisamment détaillée pour être reproduite)	oui
Mise à disposition de tableaux et de graphiques appropriés	oui
La communication des résultats doit inclure	
Graphique résumant les estimations de chaque étude et l'estimation globale	non

Tableau donnant des informations descriptives pour chaque étude incluse	oui
Résultats des tests de sensibilité (par exemple, analyse de sous-groupe)	non
Indication de l'incertitude statistique des résultats	oui
Le compte rendu de la discussion doit inclure	
Évaluation quantitative du biais (par exemple, biais de publication)	non
Justification de l'exclusion (par exemple, exclusion des citations en langue autre que l'anglais)	non
Évaluation de la qualité des études incluses	oui
Le compte rendu des conclusions doit inclure	
Prise en compte d'autres explications pour les résultats observés	oui
Généralisation des conclusions (c'est-à-dire appropriées pour les données présentées et dans le domaine de l'analyse documentaire)	oui
Orientations pour la recherche future	non
Divulgence de la source de financement	oui

Annexe 11 : Évaluation de la validité de la revue systématique Maudouit *et al.* 2019 par AMSTAR 2

AMSTAR 2 ITEMS	Etude de Maudouit et Rochoy 2019 – Chlordécone (CLD)
1. Les questions de recherche et les critères d'inclusion pour la revue incluaient-ils les composants des PECOTS ?	oui population: humains (restriction aux antilles) exposition : chlordécone groupe comparateur : non renseigné outcome : conséquences sanitaires du CLD dont cancer de la prostate (mais seulement deux études Multigner 2010 et Emeville 2015)
2. La revue contient-elle une déclaration explicite selon laquelle les méthodes de revue ont été établies avant la conduite de celle-ci et la revue justifie-t-elle tout écart important par rapport au protocole ?	partiellement oui question(s) de la révision : oui une stratégie de recherche : oui critères d'inclusion/exclusion : oui un risque de biais : non renseigné
3. Les auteurs de la revue expliquent-ils leur choix des modèles d'études à inclure dans la revue ?	non
4. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?	oui Recherche dans les listes de référence/bibliographies des études incluses : oui Recherche dans les registres d'essais/études : non Experts en contenu inclus/consultés dans le domaine : oui Recherche de littérature grise : oui A effectué une recherche dans les 24 mois suivant la fin de l'examen : oui
5. Les auteurs de la revue ont-ils sélectionné les études en double ?	non
6. Les auteurs de la revue ont-ils effectué l'extraction des données en double ?	non
7. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?	non
8. Les auteurs de la revue ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?	partiellement oui ont décrit tous les suivants : populations: oui exposition : oui comparateurs: non outcomes: oui modèle de recherche : oui
9. Les auteurs de la revue ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais (RdB) dans les études individuelles qui ont été incluses dans la revue ?	partiellement oui
10. Les auteurs de la revue ont-ils rendu compte des sources de financement des études incluses dans l'examen ?	non
11. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?	aucune méta-analyse n'a été réalisée
12. Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué l'impact potentiel du RdB dans les études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses de preuves ?	aucune méta-analyse n'a été réalisée

AMSTAR 2 ITEMS	Etude de Maudouit et Rochoy 2019 – Chlordécone (CLD)
13. Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du RdB dans les études individuelles lorsqu'ils ont interprété/discuté les résultats de la revue ?	oui ou si des études non randomisées ont été incluses, la revue a fourni une discussion de l'impact probable du RdB sur les résultats : oui
14. Les auteurs de la revue ont-ils fourni une explication satisfaisante et une discussion sur l'hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	oui Il n'y a pas eu d'hétérogénéité significative dans les résultats : oui OU si l'hétérogénéité était présente, les auteurs ont effectué une enquête sur les sources de toute hétérogénéité dans les résultats et ont discuté de l'impact de celle-ci sur les résultats de la revue
15. S'ils ont effectué une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils mené une enquête adéquate sur le biais de publication (biais des petites études) et discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?	aucune méta-analyse n'a été réalisée
16. Les auteurs de la revue ont-ils signalé des sources potentielles de conflit d'intérêts, y compris le financement qu'ils ont reçu pour la réalisation de la revue ?	oui Les auteurs ont indiqué qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents : oui OU Les auteurs ont décrit leurs sources de financement et la manière dont ils ont géré les conflits d'intérêts potentiels

Annexe 12 : Newcastle Ottawa Scale – études cas-témoins

Evaluation de la qualité des études cas-témoins	
<i>Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Exposition. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité.</i>	
Catégories	Evaluation de l'expert
Sélection	
1) La définition de cas est-elle adéquate ? a) Oui, avec validation indépendante (une étoile) b) Oui, par exemple, couplage d'enregistrements ou basé sur l'auto-déclaration c) Pas de description	
2) Représentativité des cas : a) Série de cas consécutifs ou manifestement représentatifs (une étoile) b) Présence potentielle de biais de sélection ou non déclaré	
3) Sélection des témoins : a) Témoins communautaires (une étoile) b) Témoins hospitaliers c) Pas de description	
4) Définition des témoins : a) Aucun antécédent de maladie (critère d'évaluation) (une étoile) b) Aucune description de la source	
Comparabilité	
1) Comparabilité des cas et des témoins sur la base du design de l'étude ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion : L'étude contrôle sur l'âge (une étoile) L'étude contrôle pour d'autres facteurs (liste) (une étoile) Les cohortes ne sont pas comparables sur la base du seign de l'étude ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion	
Exposition	
1) Vérification de l'exposition : a) Dossier sécurisé (p. ex. dossier chirurgical) (une étoile) b) Entretien structuré où en aveugle du statut de cas / témoin (une étoile) c) Entretien non aveugle du statut du cas / témoin d) Autodéclaration écrite ou dossier médical uniquement e) Pas de description	
2) Même méthode de vérification pour les cas et les témoins: Oui (une étoile) Non	
3) Taux de non-réponse : a) Même taux pour les deux groupes (une étoile) b) Non-répondants décrits c) Taux différent entre les cas et les témoins sans description	
Seuils de conversion des échelles Newcastle-Ottawa aux normes AHRQ (bons, passables et médiocres): Bonne qualité: 3 ou 4 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / Exposition Qualité moyenne: 2 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans dans la catégorie Outcome / exposition Mauvaise qualité: 0 ou 1 étoile dans la catégorie Sélection OU 0 étoiles dans la catégorie Comparabilité OU 0 ou 1 étoiles dans dans la catégorie Outcome / exposition	

Annexe 13 : Newcastle Ottawa Scale – études de cohorte

Évaluation de la qualité des études de cohorte	
<i>Note : Une étude peut se voir attribuer un maximum d'une étoile pour chaque élément numéroté dans les catégories Sélection et Outcome. Un maximum de deux étoiles peut être attribué pour la Comparabilité.</i>	
Catégories	Évaluation de l'expert
Sélection	
1) Représentativité de la cohorte des exposés a) Vraiment représentatif (une étoile) b) Un peu représentatif (une étoile) c) Groupe sélectionné d) Aucune description de la dérivation de la cohorte	
2) Sélection de la cohorte des non exposés a) Provenant de la même communauté que la cohorte des exposés (une étoile) b) Tiré d'une source différente c) Aucune description de la dérivation de la cohorte des non exposés	
3) Vérification de l'exposition a) Dossier sécurisé (p. ex. dossier chirurgical) (une étoile) b) Entretien structuré (une étoile) c) Autodéclaration écrite d) Pas de description e) Autre	
4) Démonstration que la maladie d'intérêt n'était pas présente au début de l'étude a) Oui (une étoile) b) Non	
Comparabilité	
1) Comparabilité des cohortes sur la base du design ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion a) L'étude contrôle l'âge, le sexe et le statut matrimonial (une étoile) b) l'étude contrôle pour d'autres facteurs (liste) (une étoile) c) Les cohortes ne sont pas comparables sur la base du design ou de l'analyse contrôlée pour les facteurs de confusion	
Maladie d'intérêt (outcome)	
1) Évaluation de la maladie d'intérêt a) Évaluation indépendante en aveugle (une étoile) b) Couplage d'enregistrements (une étoile) c) Auto-déclaration d) Pas de description e) Autre	
2) Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que les résultats se produisent a) Oui (une étoile) b) Non Indiquez la durée médiane du suivi et une brève justification de l'évaluation ci-dessus:	
3) Adéquation du suivi des cohortes a) Suivi complet - tous les sujets sont pris en compte (une étoile) b) Les sujets perdus de vue ont peu de chances d'introduire un biais - un nombre de pertes inférieur ou égal à 20% ou la description de ceux perdus ne suggère aucune différence par rapport à ceux suivis. (une étoile) c) Taux de suivi inférieur à 80% et aucune description des personnes perdues de vue d) Aucune déclaration	
Seuils de conversion des échelles Newcastle-Ottawa aux normes AHRQ (bons, passables et médiocres): Bonne qualité: 3 ou 4 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans la catégorie Outcome / Exposition Qualité moyenne: 2 étoiles dans la catégorie Sélection ET 1 ou 2 étoiles dans la catégorie Comparabilité ET 2 ou 3 étoiles dans dans la catégorie Outcome / exposition Mauvaise qualité: 0 ou 1 étoile dans la catégorie Sélection OU 0 étoiles dans la catégorie Comparabilité OU 0 ou 1 étoiles dans dans la catégorie Outcome / exposition	

Annexe 14 : Équations de recherche de la revue de la littérature scientifique relatives aux publications expérimentales et mécanistiques depuis l'expertise Inserm 2019

REQUÊTES SUR PUBMED :

Pesticides

((("pesticides"[MeSH Terms]) OR (pesticide*[Title/Abstract])) AND (("prostate" [MeSH Terms]) OR ("prostate" [All Fields]) OR ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms]) OR ("prostatic carcinoma"[All Fields]) OR ("prostate cancer"[All Fields]) OR ("prostatic neoplasm"[All Fields]) OR (carcinogen*[Title/Abstract]) OR (mutagen*[Title/Abstract]) OR (genotox*[Title/Abstract]) OR (endocrin* [Title/Abstract]) OR ("prostate-specific antigen"[All Fields]) OR ("prostate specific antigen"[All Fields]))) AND (((("2018/12/31"[Date - Publication]: "3000"[Date - Publication])))

Chlordécone

((("mirex"[mh]) OR ("chlordécone"[mh])) AND (2018/12/31:3000/12/31[dp])) OR
(((("1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-1H-cyclobuta(cd)pentalene"[tw]
OR "1,2,3,4,5,5-Hexachloro-1,3-cyclopentadiene dimer"[tw] OR "1,3,4-Metheno-1H-
cyclobuta(cd)pentalene, 1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-dodecachlorooctahydro-"[tw] OR "1,3,4-Metheno-
1H-cyclobuta(cd)pentalene, dodecachlorooctahydro-"[tw] OR "1,3-Cyclopentadiene,1,2,3,4,5,5-
hexachloro-, dimer"[tw] OR "Bichlorendo"[tw] OR "CG-1283"[tw] OR "Cyclopentadiene, hexachloro-,
dimer"[tw] OR "Dechlorane"[tw] OR "Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-1H-
cyclobuta(cd)pentalene"[tw] OR "Dodecachloropentacyclodecane"[tw] OR "Dodecaclor"[tw] OR
"Ferriamicide"[tw] OR "Fire Ant Bait"[tw] OR "GC 1283"[tw] OR "Hexachlorocyclopentadiene dimer"[tw]
OR "HRS 1276"[tw] OR "HRS 1276"[tw] OR "Mirex"[tw] OR "Paramex"[tw] OR "Pentacyclodecane,
dodecachloro-"[tw] OR "Perchlordecone"[tw] OR "Perchlorodihomocubane"[tw] OR
"Perchloropentacyclodecane"[tw]) OR ("Dodecachloropentacyclo(3.2.2.0(sup 2,6),0(sup 3,9),0(sup
5,10))decane"[tw] OR "Dodecachloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decane"[tw] OR
"Dodecachloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decane"[tw] OR
"Perchloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decane"[tw] OR "Perchloropentacyclo(5.2.1.0(sup
2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decane"[tw] OR
"Perchloropentacyclo(5.3.0.0(2,6).0(3,9).0(4,8))decane"[tw]) OR ("1,1a, 3,3a,4,5,5,5a,5b,6-
Decachlorooctahydro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one"[tw] OR
"1,2,3,4,5,5,6,7,8,9,10,10-Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-2-cyclobuta(c, d)pentalone"[tw] OR
"1,3,4-Metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one, 1,1a, 3,3a, 4,5,5,5a, 5b, 6-decachlorooctahydro-"[tw]
OR "2,3,3a, 4,5,6,7,7a, 8,8a-Decachloro-3a, 4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoinden-1-one"[tw] OR
"Chlordécone"[tw] OR "Ciba 8514"[tw] OR "Clordecone"[tw] OR "Compound 1189"[tw] OR
"Decachloro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one"[tw] OR "Decachloroketone"[tw] OR
"Decachlorooctahydro-1,3,4-methano-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one"[tw] OR "Decachlorooctahydro-
1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one"[tw] OR "Decachlorotetracyclodecanone"[tw] OR
"Decachlorotetrahydro-4,7-methanoindeneone"[tw] OR "GC 1189"[tw] OR "General chemicals
1189"[tw] OR "Kepone"[tw] OR "Kepone-2-one, decachlorooctahydro-"[tw] OR "Merex"[tw]) OR
("1,2,3,5,6,7,8,9,10,10-Decachloro(5.2.1.0(sup 2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decano-4-one"[tw] OR
"Decachloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decano-4-one"[tw] OR
"Decachloropentacyclo(5.2.1.0(sup 2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decano-4-one"[tw] OR
"Decachloropentacyclo(5.3.0.0(sup 2,6).0(sup 4,10).0(sup 5,9))decano-3-one"[tw] OR
"Perchloropentacyclo(5.3.0.0(2,6).0(3,9).0(4,8))decano-5-one"[tw])) AND (2018/12/31:3000/12/31[dp]))

REQUÊTES SUR SCOPUS :**Pesticides**

(INDEXTERMS(pesticides) OR TITLE-ABS-KEY (pesticide*)) AND (INDEXTERMS(prostate) OR ALL (prostate) OR INDEXTERMS("prostatic neoplasms") OR INDEXTERMS("prostatic hyperplasia") OR ALL ("prostatic carcinoma") OR ALL("prostate cancer") OR ALL(prostatic neoplasm*) OR TITLE-ABS-KEY(carcinogen*) OR TITLE-ABS-KEY(mutagen*) OR TITLE-ABS-KEY(genotox*) OR TITLE-ABS-KEY(endocrin*) OR ALL("prostate-specific antigen") OR ALL("prostate specific antigen")) AND (PUBYEAR > 2018)

Chlordécone

(INDEXTERMS("mirex ") OR INDEXTERMS("chlordecone") OR CHEMNAME ("chlordecone") OR ALL ("chlordecone") OR ALL ("merex") OR CASREGNUMBER ("143-50-0 ")) AND (PUBYEAR > 2018) OR (ALL("1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-1H-cyclobuta(cd)pentalene ") OR ALL ("1,2,3,4,5,5-Hexachloro-1,3-cyclopentadiene dimer ") OR ALL("1,3,4-Metheno-1H-cyclobuta(cd)pentalene, 1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-dodecachlorooctahydro-") OR ALL ("1,3,4-Metheno-1H-cyclobuta(cd)pentalene, dodecachlorooctahydro-") OR ALL("1,3-Cyclopentadiene,1,2,3,4,5,5-hexachloro-, dimer") OR ALL ("Bichlorendo") OR ALL ("CG-1283") OR ALL("Cyclopentadiene, hexachloro-, dimer") OR ALL("Dechlorane") OR ALL("Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-1H-cyclobuta(cd)pentalene") OR ALL("Dodecachloropentacyclodecane") OR ALL("Dodecaclor") OR ALL("Ferriamicide") OR ALL("Fire Ant Bait") OR ALL("GC 1283") OR ALL("Hexachlorocyclopentadiene dimer") OR ALL("HRS 1276") OR ALL("HRS I276") OR ALL("Mirex") OR ALL("Paramex") OR ALL("Pentacyclodecane, dodecachloro-") OR ALL("Perchlordecone") OR ALL("Perchlorodihomocubane") OR ALL("Perchloropentacyclodecane") OR ALL("Dodecachloropentacyclo(3.2.2.0(sup 2,6),0(sup 3,9),0(sup 5,10))decane") OR ALL("Dodecachloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decane") OR ALL("Dodecachloropentacyclo(5.2.1.02,6.03,9.05,8)decane") OR ALL("Perchloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5,8))decane") OR ALL("Perchloropentacyclo(5.2.1.0(sup 2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decane") OR ALL("Perchloropentacyclo(5.3.0.0(2,6).0(3,9).0(4,8))decane") OR ALL("1,1a, 3,3a,4,5,5,5a,5b,6-Decachlorooctahydro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one") OR ALL("1,2,3,4,5,5,6,7,8,9,10,10-Dodecachlorooctahydro-1,3,4-metheno-2-cyclobuta(c, d)pentalone") OR ALL("1,3,4-Metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one, 1,1a, 3,3a, 4,5,5,5a, 5b, 6-decachlorooctahydro-") OR ALL("2,3,3a, 4,5,6,7,7a, 8,8a-Decachloro-3a, 4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoinden-1-one") OR ALL("Chlordecone") OR ALL("Ciba 8514") OR ALL("Clordecone") OR ALL("Compound 1189") OR ALL("Decachloro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one") OR ALL("Decachloroketone") OR ALL("Decachlorooctahydro-1,3,4-methano-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one") OR ALL("Decachlorooctahydro-1,3,4-metheno-2H-cyclobuta(cd)pentalen-2-one") OR ALL("Decachlorotetracyclodecanone") OR ALL("Decachlorotetrahydro-4,7-methanoindeneone") OR ALL("GC 1189") OR ALL("General chemicals 1189") OR ALL("Kepone") OR ALL("Kepone-2-one, decachlorooctahydro-") OR ALL("Merex") OR ALL("1,2,3,5,6,7,8,9,10,10-Decachloro(5.2.1.0(sup 2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decano-4-one") OR ALL ("Decachloropentacyclo(5.2.1.0(2,6).0(3,9).0(5),(8))decan-4-one") OR ALL("Decachloropentacyclo(5.2.1.0(sup 2,6).0(sup 3,9).0(sup 5,8))decan-4-one") OR ALL("Decachloropentacyclo(5.3.0.0(sup 2,6).0(sup 4,10).0(sup 5,9))decan-3-one") OR ALL("Perchloropentacyclo(5.3.0.0(2,6).0(3,9).0(4,8))decan-5-one")) AND (PUBYEAR > 2018) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU"))

Annexe 15 : Grille d'analyse ToxRTool simplifiée pour les études *in vitro*

Évaluation de la fiabilité des études de toxicité <i>in vitro</i>			
Nom du relecteur			
Identification de l'étude évaluée			
Auteurs			
Date			
Titre			
Réf complète			
Critères			Description, explications, commentaires du relecteur
No.	Groupe de critère I : Identification de la substance d'essai	Score	
1	La substance d'essai a-t-elle été identifiée?		
Groupe de critère II : Caractérisation du système de test			
5	Le système de test est-il décrit?		
Groupe de critère III : Description du design de l'étude			
8	La méthode d'administration est-elle indiquée (voir les explications pour plus de détails)?		
9	Les doses administrées ou les concentrations dans les milieux d'application sont-elles données?		
10	La fréquence et la durée de l'exposition ainsi que les moments des observations sont-ils expliqués?		
11	Des contrôles négatifs ont-ils été inclus (donner également un point, si ce n'est pas nécessaire, voir les explications)?		
12	Des contrôles positifs ont-ils été inclus (donner également un point, si ce n'est pas nécessaire, voir les explications)?		
13	Le nombre de répétitions (ou de répétitions complètes de l'expérience) est-il donné?		
Groupe de critère IV : Documentation des résultats de l'étude			

14	Les paramètres de l'étude et leur (s) méthode (s) de détermination sont-ils clairement décrits?		
15	La description des résultats de l'étude pour tous les paramètres étudiés est-elle transparente et complète?		
16	Les méthodes statistiques d'analyse des données sont-elles données et appliquées de manière transparente (donner également un point, si cela n'est pas nécessaire / applicable, voir les explications)?		
	Groupe de critère V : Plausibilité de la conception et des données de l'étude		
17	La conception de l'étude choisie est-elle appropriée pour obtenir les données spécifiques à la substance visées (voir les explications pour plus de détails)?		
18	Les résultats de l'étude quantitative sont-ils fiables (voir les explications des arguments)?		
	TOTAL	0	

Annexe 16 : Grille d'analyse ToxRTool simplifiée pour les études *in vivo*

Évaluation de la fiabilité des études de toxicité <i>in vivo</i>			
Nom du relecteur			
Identification de l'étude évaluée			
Auteurs			
Date			
Titre			
Réf complète			
Critères			Description, explications, commentaires du relecteur
No.	Groupe de critère I : Identification de la substance d'essai	Score	
1	La substance d'essai a-t-elle été identifiée?		
Groupe de critère II : Caractérisation des organismes d'essai			
5	L'espèce est-elle donnée?		
6	Le sexe de l'organisme d'essai est-il indiqué?		
7	Des informations sont-elles fournies sur la souche des animaux d'essai plus, si cela est jugé nécessaire pour juger de l'étude, d'autres spécifications (voir l'explication pour des exemples)?		
Groupe de critère III: Description du design de l'étude			
10	La voie d'administration est-elle indiquée?		
11	Les doses administrées ou les concentrations dans les milieux d'application sont-elles données?		
12	La fréquence et la durée de l'exposition ainsi que les moments des observations sont-ils expliqués?		
13	Des contrôles négatifs (le cas échéant) et positifs (le cas échéant) ont-ils été inclus (indiquez également, en cas d'absence mais pas obligatoire, les explications des types d'études et leurs exigences respectives sur les contrôles)?		
14	Le nombre d'animaux (dans le cas d'études expérimentales sur l'homme: nombre de personnes testées) par groupe est-il indiqué?		
Groupe de critère IV : Documentation des résultats de l'étude			
17	Les paramètres de l'étude et leur (s) méthode (s) de détermination sont-ils clairement décrits?		
18	La description des résultats de l'étude pour tous les paramètres étudiés est-elle transparente et complète?		
19	Les méthodes statistiques appliquées pour l'analyse des données sont-elles données et appliquées de manière transparente (donner		

	également un point, si cela n'est pas nécessaire / applicable, voir les explications)?		
	Groupe de critère V: Plausibilité de la conception et des résultats de l'étude		
20	La conception de l'étude choisie est-elle appropriée pour obtenir les données spécifiques à la substance visées (voir les explications pour plus de détails)?		
21	Les résultats de l'étude quantitative sont-ils fiables (voir les explications des arguments)?		
	TOTAL	0	

Annexe 17 : Audition du Pr. Olivier Cussenot et du Pr. Mongiat Artus le 19 décembre 2019 sur le site de l'Anses, Maisons-Alfort**Présents :****Auditionnés:** O. Cussenot [OC], P. Mongiat Artus [PMA].**GT MP :** J. Chatelot [JC], E. Counil [EC] (par téléphone), J.D. Dewitte [JDD] (par téléphone), O. Dumas [OD] (par téléphone), A. Gislard [AGis] (par téléphone), H. Laborde-Casterot [HLC], P. Laurent [PL] (par téléphone), A. Leclerc [AL], D. Lucas [DL] (par téléphone), D. Luce [DLuce], C. Paris [CP] (par téléphone).**Anses :**

DER UERA : G. Boulanger [GB], A. Papadopoulos [AP].

Olivier Cussenot, PU-PH à la Sorbonne université et à l'hôpital Tenon, urologue et spécialiste du cancer de la prostate et Pierre Mongiat Artus PU-PH, urologue à l'hôpital Saint Louis ont été auditionnés par les sous-groupes « Diagnostic » et « Poids des preuves ».

[OC] s'interroge sur les liens d'intérêt de **[DLuce]** et **[CP]**, tous deux chercheurs à l'Irset (comme Luc Multigner, auteur de publications sur le cancer de la prostate en lien avec l'exposition à la chlordécone).

Ces derniers indiquent qu'ils travaillent en effet à l'Irset mais dans une autre équipe et non sous la direction de Luc Multigner. Pour l'Anses, il existe éventuellement un lien d'intérêt qui ne conduit pas à un conflit d'intérêt dans le cadre de cette audition et de l'expertise en cours.

[PMA] se propose de décrire le processus diagnostique du cancer de la prostate actuellement recommandé en France. Les liens mécanistiques et physiologiques entre la chlordécone et le test PSA (*Antigène Spécifique de la Prostate*) ainsi que l'impact de ces liens sur les résultats des études cas-témoins sont présentés par **[OC]**.

Suite à leur présentation, certaines questions/précisions sont demandées par les experts, d'une part sur la problématique du diagnostic versus désignation de la pathologie dans un cadre de reconnaissance en MP et d'autre part sur la relation causale entre l'exposition à la chlordécone et le cancer de la prostate :

[AL] s'interroge sur les résultats issus des études chez l'animal.

[OC] indique que dans les études d'expérimentation animale, les parts des tumeurs du foie et des troubles neurologiques sont importantes. Il est possible d'induire des cancers de la prostate avec des hormones chez les animaux, mais les résultats montrent que la chlordécone n'induit pas de cancer de la prostate chez l'animal.

Concernant la désignation de la maladie :

Les experts soulignent que les biopsies, qui semblent constituer la stratégie diagnostique du cancer de la prostate la plus robuste, et peuvent parfois être parfois à l'origine de complications de type infections. Les experts s'interrogent sur la balance bénéfique/risque d'une biopsie pour les malades dans un cadre de reconnaissance en MP et non dans un cadre thérapeutique.

[HLC] met en avant le fait que la biopsie est utilisée dans un contexte de détection précoce et non de dépistage et suggère que, pour des sujets âgés et/ou avec des comorbidités, un dosage de PSA et éventuellement une IRM pourraient suffire pour établir le diagnostic, sachant que la prise en charge thérapeutique ne serait pas modifiée par le résultat d'une éventuelle biopsie. Dans ce cas, est-il possible de parler de cancer de la prostate sans preuve anatomopathologique ?

[PMA] indique que le seul document qui permette de poser le diagnostic est le compte rendu anatomopathologique issu de l'interprétation de la lame de biopsie.

[HLC] souligne que dans ces conditions, les patients sans preuve anatomopathologique ne sont jamais traités.

[PMA] précise que si cela arrive, c'est en dehors des bonnes pratiques.

[OC] ajoute que seul le patient de quatre-vingt-dix ans avec un cancer métastatique, symptomatique de sa maladie, pourra être traité sans biopsie, de façon très exceptionnelle et en dehors de toute recommandation.

[HLC] se demande si la prostate peut être une localisation secondaire d'un autre cancer.

[PMA] répond négativement à l'exception d'une récurrence de cancer de la prostate.

[OC] indique qu'il n'y a pas de métastase dans la prostate, en revanche il existe des tumeurs qui ne sont pas d'origine épithéliale : des adénocarcinomes, qui sont des tumeurs neuro-endocrines (*caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones*) spécifiques de la prostate et des carcinomes urothéliaux (*cancer des voies excrétrices*). Ces cancers n'élèvent pas le taux de PSA et font partie des cancers rares.

[HLC] demande si un diagnostic différentiel est possible pour une tumeur dans la prostate.

[PMA] indique que c'est possible mais très exceptionnel.

[HLC] s'interroge sur l'existence de différents phénotypes de cancer de la prostate.

[OC] indique que le phénotype est donné par le score d'agressivité qui va de faible à haut risque (ISUP 1 à 5, ancien score de Gleason).

[HLC] se demande s'il existe une spécificité des cancers de la prostate en lien avec une exposition environnementale.

[OC] indique qu'il n'a pas de réponse aujourd'hui.

[JDD] se demande si un diagnostic de cancer de la prostate peut être posé, sans biopsie, pour un patient avec un taux de PSA élevé et une IRM perturbée (par exemple avec un score de Gleason élevé) ; en d'autres termes si la biopsie est véritablement indispensable pour poser un diagnostic.

[OC] répond que la biopsie est obligatoire pour diagnostiquer sans ambiguïté tout cancer, dont le cancer de la prostate.

Le Professeur Mongiat Artus quitte l'audition.

[CP] se demande quel pourcentage représente les formes monogéniques du cancer de la prostate et si ce pourcentage varie en fonction de l'ethnie.

[OC] indique que les formes monogéniques représentent 5 % des cancers de la prostate. Les gènes BRCA1 et BRCA2, dont les mutations prédisposent aux cancers mammaires et ovariens, mais également à des risques accrus de cancer de la prostate chez les hommes, sont moins fréquents en population antillaise qu'en population caucasienne (4% vs 5%). A ce jour, il n'existe pas de mutations spécifiques au cancer de la prostate prédisposant des formes familiales comme c'est le cas pour les populations d'origine caucasienne.

[PL] se demande si la répétition des biopsies dans le cadre du suivi des patients est fréquente car cela pose des questions déontologiques.

[OC] indique que cela fait seulement un an que l'IRM est pratiquée en aval du test PSA et avant la réalisation des biopsies. En effet, il est recommandé aujourd'hui de faire un IRM puis une biopsie. Il est possible de refaire des biopsies si le doute subsiste. La France est le seul pays d'Europe à faire cette recommandation. Dans les autres pays européens, si l'IRM est normale, il n'est pas nécessaire de pratiquer une biopsie. Les prochaines recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) iront dans ce sens afin d'éviter des biopsies itératives inutiles lorsque l'IRM est normale. Ce changement interviendra dans un an en France.

[GB] indique que les experts du GT MP ont consulté les dernières recommandations de l'AFU de 2019, celles de l'HAS datées de 2012, ainsi que la revue du praticien. Il se demande s'il existe une référence

au niveau européen ou d'autres références qui pourraient être utiles dans le cadre de la mission de l'Agence.

[PL] se demande si dans la première colonne d'un tableau de MP, il serait acceptable d'inscrire « sous réserve de biopsie positive ou, à défaut, d'une IRM positive », formulation qui serait indiquée pour les personnes ayant une première série de biopsies négatives.

[OC] informe qu'avant l'utilisation des IRM, qui permettent de visualiser les lésions cancéreuses, les biopsies itératives étaient couramment pratiquées car il était connu qu'au premier tour de biopsie, jusqu'à 20% de foyers cancéreux pouvaient ne pas être détectés. Depuis que l'IRM est pratiquée, les biopsies sont ciblées et donc les performances diagnostiques sont augmentées. L'IRM est classée selon cinq niveaux. Pour les niveaux 1 et 2, l'IRM est considérée comme normale et aucune biopsie est pratiquée. Pour les niveaux 4 et 5, les biopsies sont systématiques. Au niveau 4, la probabilité d'avoir une biopsie positive est de 60% (avec 40% de lésions inflammatoires non cancéreuses). Au niveau 5, la probabilité d'avoir une biopsie positive est supérieure à 95 %. Le niveau 3 indique que le radiologue ne peut pas statuer. Il est alors possible de refaire une IRM de surveillance, ou de pratiquer de façon systématique des biopsies, ou encore d'utiliser d'autres marqueurs coûteux qui présentent un intérêt relativement faible (test urinaire).

[HLC] estime que le lien mécanistique, physiologique entre les androgènes et la sécrétion de PSA, ainsi que celui entre des variants génétiques et le taux de PSA sont plutôt clairs d'après la présentation faite ce jour mais se demande quel est le lien entre ces résultats et le processus de cancérogénèse.

[OC] indique qu'il n'y a pas de lien. Le récepteur des androgènes, agit sur des « androgen response element » (ARE) (*La fonction de ces éléments de réponse est de permettre la régulation de l'expression des gènes par des facteurs de transcription spécifiques*). Dans la majorité des cancers, il y a un gène de fusion qui lie un gène, régulé par les androgènes avec un oncogène. Le récepteur des androgènes devient alors oncogénique indirectement. Cette fusion (découverte en 2005) attire l'oncogène. Cela explique pourquoi le traitement du cancer de la prostate repose sur la diminution de l'activité androgénique. Par conséquent, les androgènes sont un facteur promoteur de cancer de la prostate.

Concernant le lien de causalité entre l'exposition à la chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate :

[OC] indique que la problématique est toujours liée au taux de PSA. Dans une étude rétrospective (type étude cas-témoins) dont l'objectif est comparer l'exposition d'intérêt (ici la chlordécone) chez un groupe de cas, par rapport à un groupe témoin, il est difficile de conclure de façon rigoureuse sur une possible différence de distribution de l'exposition entre les 2 groupes lorsque le choix des témoins repose sur un facteur (e.g. le taux de PSA inférieur à un certain seuil) lui-même régulé par l'exposition d'intérêt. Le résultat d'une association significative entre l'exposition à la chlordécone et le risque de survenue de cancer de la prostate retrouvé dans ces études cas-témoins ne se retrouvent d'ailleurs pas dans des études de cohorte (donc longitudinale). Lorsque les témoins sont choisis en fonction du résultat d'une biopsie ou d'une IRM, l'association significative n'est pas non plus retrouvée. Les premières études réalisées en 2010, avec des témoins sélectionnés sur leur taux de PSA ne comparent donc pas l'exposition chez les cas et chez les témoins mais l'exposition chez les cas (diagnostiqués par biopsie) à celle chez des sujets qui ont un taux de PSA inférieur à seuil donné, sachant que cette exposition elle-même module le taux de PSA. Quand on étudie la susceptibilité pour le cancer du poumon, les malades ont le plus souvent des variants génétiques de dépendance à la nicotine. Or ce n'est pas la dépendance à la nicotine qui donne le cancer du poumon, c'est indirect.

[« Annexe de multigner et al⁸¹, 2010 :

Additional inclusion criteria for controls were normal findings upon digital rectal examination and total plasma PSA concentration no higher than the 75th percentile when plotted against age group for African American men without clinical evidence of prostate cancer (Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF,

⁸¹ Multigner *et al.* Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3457-62.

et al: N Engl J Med 335:304-310, 1996). The cutoff points used were: < 1.1 ng/ml (< 50 years of age), < 2.3 ng/ml (50 to 59 years), < 3.5 ng/ml (60 to 69 years), and < 4.9 ng/ml (> 70 years).^{7]}

[OC] ajoute que ces études ont sélectionné ainsi leurs témoins car les biopsies ne pouvaient pas être pratiquées pour des raisons éthiques. Grâce à l'IRM et des biopsies ciblées, les futurs protocoles seront plus justes.

[DLuce] indique qu'il suffit de s'affranchir du test de PSA pour la sélection des témoins.

[OC] ajoute qu'il serait important d'étudier si l'exposition à la chlordécone modifie le taux de PSA en population générale. Si c'est le cas, cela signifierait que les études qui sélectionnent leurs témoins sur le taux de PSA sont biaisées. De plus, les dernières données issues des registres tendent à montrer que les gens les plus exposés ont moins de cancer de la prostate.

[DLuce] confirme que la répartition géographique des cas incidents de cancer de la prostate montre qu'ils ne sont pas plus fréquents dans les zones considérées comme les plus polluées actuellement par la chlordécone. Toutefois, ce résultat est difficilement interprétable car la population est contaminée par la chlordécone essentiellement par voie alimentaire et il est hypothétique de penser qu'elle se nourrit uniquement de ce qui est produit autour de son lieu d'habitation.

[OC] indique que le mécanisme biologique des perturbateurs médicamenteux inhibiteur de la 5-alpha-reductase (anti-androgène non stéroïdiens tel que le finastéride) est celui qui reflète le mieux celui de la chlordécone en ce qui concerne l'aspect endocrinien.

[DLuce] se demande si la modulation du taux de PSA par la chlordécone est une hypothèse basée sur la connaissance que l'on a de son mécanisme d'action ou si cela a été vérifié.

[OC] indique qu'il existe des données issues de prélèvements graisseux qui montrent cette corrélation. Ces résultats sont pour l'instant confidentiels. Au sein de l'Irset, cela pourrait être analysé comme cela a été déjà suggéré.

[DLuce] s'interroge sur le caractère protecteur de la chlordécone ou si finalement elle induit une meilleure détection des vrais cancers (c'est-à-dire des cancers agressifs) au détriment des cancers indolents.

[OC] répond que pour les personnes qui sont sous finastéride, inhibiteur de la 5-alpha réductase (*estrogène-mimétique comme la chlordécone*) et qui ont un taux de PSA proche de 2 au moment de leur prise en charge, il faudrait considérer que leur taux est en réalité bien supérieur afin d'éviter de passer à côté d'un cancer. Si le cancer se déclare, le fait de savoir qu'ils ont été exposés à cette molécule permet de savoir qu'il s'agit d'un cancer agressif. L'exposition à cet estrogène-mimétique, le finastéride permet de ne retenir que les cancers plus agressifs, sans que cette exposition ait une relation causale avec le cancer. Il s'agit plutôt d'un facteur prédictif de la maladie car cette exposition s'intègre dans le test diagnostic ou pronostic.

[DLuce] s'interroge sur la randomisation mendélienne (RM) et demande si le protocole idéal serait de faire des études avec cette randomisation.

[OC] indique que la RM consiste à regarder, pour le facteur d'exposition d'intérêt, s'il existe des variants génétiques.

[DLuce] suggère que pour mettre en œuvre une RM, il est nécessaire que ces variants soient associés à la maladie uniquement par l'intermédiaire de l'exposition et se demande si de tels variants existent dans le cas de la chlordécone.

[OC] répond que les variants qui ont été regardés dans la publication de Thompson et al.⁸² mais qui n'avaient pas d'effet sur le test diagnostic, sont les variants du métabolisme de la chlordécone, eux-mêmes associés au taux de PSA. Cependant, si le variant n'est pas associé à la maladie, cela implique qu'il existe un facteur indépendant comme le taux de PSA qui intervient dans le lien de causalité.

⁸² Thompson *et al.* Effect of Finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute, vol 98, N°16, 2006.

[DLuce] estime que la RM est un schéma d'étude dans lequel la randomisation, réalisée à partir du génotype, nécessite des informations sur les variants génétiques.

[OC] estime que la chlordécone réductase est connue dans le métabolisme.

[DLuce] indique que le variant génétique est associé à l'exposition mais se demande s'il est associé à la maladie *via* l'exposition.

[OC] ajoute que dans le cas où le variant n'est pas associé à la maladie, cela signifie qu'il n'y a pas de lien causal.

[DLuce] réagit en indiquant que la RM est un schéma d'étude mais que tant qu'elle n'est pas réalisée, il est difficile de conclure.

[OC] indique que ce schéma d'étude n'a pas été réalisé mais met en avant le fait que les études à partir des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism, variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus d'une même espèce*) montrent qu'il n'y a pas de lien entre la chlordécone réductase et la maladie dans la population. Une étude avec RM permettrait d'aller plus loin.

[DLuce] juge que l'absence de lien entre la chlordécone réductase et le cancer de la prostate signifie que ce variant ne peut être utilisé pour une RM.

[AL] se demande quel article serait utile à lire pour comprendre ces mécanismes.

[OC] indique que la publication de Gilbert *et al.*⁸³ qui se place dans le cadre de la prostate est très intéressant à lire. **[OC]** ajoute que pour s'affranchir du PSA, une nouvelle étude aidée de l'imagerie devrait être mise en place.

[DLuce] estime que pour s'affranchir du PSA, il ne faut simplement pas prendre en compte le PSA pour sélectionner les témoins, dans une étude cas-témoins. En effet, les témoins peuvent avoir un cancer de la prostate non diagnostiqué à partir du moment où il s'agit d'une étude en population générale. Ils doivent simplement être représentatif de la population des cas qui ont un cancer de la prostate.

[OC] ajoute qu'il faut être attentif aux biais qui existent dans les études de dépistage notamment en cas de dépistage intensif.

[AL] fait la remarque que ce sont des problèmes classiques pour lesquels il existe une méthodologie.

[GB] demande si ce biais inhérent à la sélection des témoins a été discuté dans la mise à jour de l'Expertise collective Inserm de 2019 ou dans le rapport plus ancien du CIRC.

[DLuce] indique qu'il n'y a pas d'étude épidémiologique dans la monographie du CIRC.

[OC] ajoute que cela a été discuté dans l'Expertise Inserm mais non entendu. **[OC]** indique que dans l'Expertise internationale de l'Inca et dans le prochain appel d'offre de l'Inca, ce biais a été identifié ainsi que les moyens de le contourner.

[DLuce] s'interroge sur la composition du comité pour la sélection des projets de recherche de l'Inca.

[HLC] se demande si les ethnies d'origine africaine ont des variants génétiques spécifiques.

[OC] indique que des variants de séquence génétique situés sur une région particulière (8q24 ; *locus q24 du chromosome 8*) sont impliqués dans différents cancers. Ces variants donnent une forte susceptibilité pour le cancer de la prostate. Cette région régule également des gènes impliqués dans la progression du cancer de la prostate, dont un en particulier qui est aussi un facteur répresseur du cancer du sein dans la population. Or en regardant l'épidémiologie des populations africaine ou antillaise, on remarque très peu de cancers du sein aujourd'hui et beaucoup de cancers de la prostate. D'autres facteurs (environnementaux ou autres) vont modifier l'expression de ces gènes. Cependant en

⁸³ Gilbert *et al.* Misclassification of outcome in case-control studies: Methods for sensitivity analysis. 2014. *Statistical Methods in medical research* 0(0) 1-17.

population caucasienne, les variants à risque pour le cancer de la prostate et le cancer du sein sont équilibrés en fréquence et les deux risques sont assez proches.

[CP] s'interroge sur la comparabilité des taux d'incidence du cancer de la prostate dans les populations antillaise et africaine.

[OC] répond que les risques sont identiques à niveau socio-économique équivalent. **[OC]** ajoute qu'en milieu professionnel, les normes de taux de PSA ne devraient pas être les mêmes entre les personnes exposées aux inhibiteurs de la 5alpha réductase et celles non exposées.

[GB] demande si pour les autres pesticides il existe des mécanismes similaires connus.

[OC] indique qu'il existe des pesticides androgéniques pour lesquels une association inverse sera observée dans les études rétrospectives en raison du même biais. De façon générale, les molécules androgéniques vont plutôt élever le taux de PSA.

[OC] présente aux experts présents dans la salle des diapositives confidentielles et indique qu'il s'agit d'une analyse en composantes principales montrant que : i) plus le niveau d'exposition à la chlordécone est important, moins il y a de cancers agressifs, ii) il existe des corrélations entre le Mirex et le taux de PSA, plus le niveau d'exposition est important, plus le taux de PSA diminue, iii) la chlordécone, le Mirex et le DDT se retrouvent plus souvent dans les graisses et sont associés aux cancers les moins agressifs indolents en Guadeloupe. En métropole, d'autres pesticides sont retrouvés.

Pour plus d'informations, Gaëlle Fromont qui coordonne cette étude Rescap sera contactée.

Annexe 18 : Compte rendu de l'audition de Pierre Lebailly le 12 novembre 2020 par conférence Skype

Présents :

Centre François Baclesse / Unité ANTICIPE INSERM Université Caen-Normandie : Pierre Lebailly [PLebailly]

GT MP : M. Bertin [MB], P. Brochard [PB], E. Counil [EC], V. Daubas-Letourneux [VDL], A. D'Escatha [ADE], J.D. Dewitte [JDD], O. Dumas [OD], L. Garras [LG], A. Garrigou [AG], A. Gislard [AGis], E. Henry [EH], P. Laurent [PL], A. Leclerc [AL], D. Lucas [DL], D. Luce [DLuce], C. Paris [CP], G. Prete [GP].

Anses :

DER UERA : M. Andrianjafimasy [MA], A. Papadopoulos [AP], V. Pernelet-Joly [VPJ],

DER UESC : D. Brunet [DB], E. Ougier [EO],

MISSES : F. Debil [FD],

DER : H. Bastos [HB].

Les différentes présentations réalisées lors de cette réunion ont été mises à disposition sur l'Extranet de l'Anses et ne sont donc pas reprises dans ce compte-rendu. Les échanges avec les experts et les auditionnés ou les questions/remarques évoquées suite aux présentations sont indiquées dans ce compte rendu.

[PLebailly] présente l'état d'avancement des travaux de la cohorte Agriculture française et Cancer (Agrican), de la cohorte des agriculteurs de polyculture élevage du Calvados et du consortium AGRICOH sur l'association entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides.

Diapositive 11 :

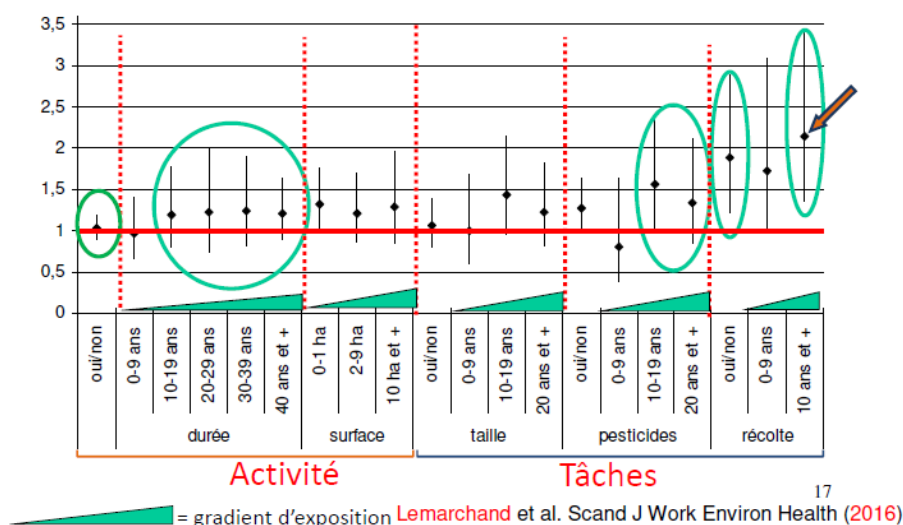
[CP] s'interroge sur la façon dont les expositions sont définies dans ces cohortes et notamment si cette définition est basée uniquement sur l'intitulé du métier « agriculteur » sans autre précision.

[PLebailly] répond que, dans le cadre de cette publication, l'exposition repose effectivement sur l'intitulé du métier, excepté pour la cohorte sud-coréenne qui comprend des personnes travaillant en milieu rural parmi lesquelles figurent des agriculteurs mais pas seulement. Concernant les cohortes Cancer in the Norwegian Agricultural Population (CNAP), Agricultural Health Study (AHS) et Agrican, elles disposent de données d'exposition complémentaires. Par exemple, le lien entre les cancers hématologiques et notamment l'exposition au glyphosate a été publié l'année dernière.

Analyses internes AGRICAN - prostate



Arboriculture fruitière ?



Diapositive 17 :

[PB] s'interroge sur la signification de la tâche « Pesticides » mentionnée dans cette diapositive et se demande si cela fait référence à la pulvérisation. Concernant les résultats, il se demande également s'il existe une raison qui pourrait expliquer la différence de risque entre les tâches « pesticides » et « récolte », s'il existe une hypothèse sur une plus forte exposition des travailleurs qui exercent des tâches de récolte par rapport à ceux qui font du traitement de pesticides.

[PLebailly] répond qu'effectivement, comme cela avait été montré par l'équipe de Van hemmen dans les années 90 en Hollande, l'exposition cumulée sur une année des travailleurs qui ne faisaient que traiter était moins importante par rapport à ceux qui faisaient des tâches de ré-entrée et de récolte. En France, ce type de données n'existait pas jusqu'à ce qu'en 2016-2017, l'étude d'exposition CANEPA soit réalisée en arboriculture fruitière, dans le cadre du programme Pestexpo porté par Isabelle Baldi et Hélène Budzinski à Bordeaux.

Diapositive 19 :

[EC] revient sur le groupe de référence utilisé dans les analyses internes indiquées dans la diapositive 17. Et se demande s'il est constitué des agriculteurs de la cohorte qui ne sont pas arboriculteurs.

[PLebailly] indique que l'analyse principale compare les agriculteurs exposés en arboriculture fruitière aux autres agriculteurs. Des analyses de sensibilité ont été menées en prenant comme groupe de référence des membres de la cohorte qui n'ont pas travaillé sur une ferme.

[EC] suggère alors que le groupe de référence a pu être exposé à des cocktails différents.

[PLebailly] indique que les résultats d'analyses prenant des affiliés de la MSA membres de la cohorte et n'ayant jamais travaillé sur une ferme comme population de référence restaient inchangés pour l'arboriculture fruitière.

[AG] se demande si parmi ceux qui font la récolte, il y en a qui ont fait aussi le traitement ou s'ils sont exclus.

[PLebailly] répond que les groupes ne sont pas exclusifs. En combinant les deux variables, l'association avec la « récolte » restait indépendamment de la prise en compte de la variable « Pesticides ». De plus, le lien avec la variable « pesticides » n'était pas modifié quand on tenait compte de la « récolte ». Ensuite, se pose la question de l'effectif surtout avec les durées d'exposition et les différentes tâches pour l'arboriculture fruitière qui représente à peu près 15% des membres de la cohorte.

Diapositive 20 :

[PB] se demande si des prélèvements de sang ont été effectués permettant de recueillir des données sur des concentrations sériques de diverses molécules traceurs d'exposition.

[PLebailly] indique tout d'abord que la plupart des pesticides ne sont pas persistants et donc non pertinents à rechercher pour apprécier une exposition au-delà de quelques jours ou semaines et qu'une petite biothèque a été constituée au cours d'une première phase dans les années 90 puis 10 ans après, à partir de différents prélèvements biologiques (sang incluant sérum, sang total, lymphocytes et urines) de 800 agriculteurs de polyculture élevage. Deux nouvelles biothèques en viticulture et en maraîchage sont en cours. Toutefois, dans la 1^{ère} biothèque, les pesticides persistants tels que les organochlorés n'ont pas été recherchés dans le sérum. En revanche, des données urinaires existent mais uniquement en grande culture. De nombreux pesticides sont retrouvés dans les urines des agriculteurs mais pas des organochlorés car l'urine n'est pas une matrice pertinente pour ces substances.

[GP] se demande s'il est possible dans Agrican d'évaluer le nombre de saisonniers, leurs expositions ainsi que les associations entre ces expositions et le risque de cancer. Concernant leurs expositions, il se demande si les saisonniers réalisent plus particulièrement certaines tâches telles que la récolte ou la taille. De plus, concernant les résultats sur l'élevage bovin (diapositive 20), les risques relatifs en lien avec le nombre d'animaux traités, augmentent, redescendent puis remontent. **[GP]** se demande si cette descente peut renvoyer à des conditions d'expositions particulières dans les petites exploitations par rapport aux grandes exploitations de bovins. Une hypothèse pourrait être que dans les petites exploitations, les travailleurs sont moins protégés que dans les grandes exploitations, ensuite le nombre d'animaux traités impacterait plus les risques relatifs ce qui expliquerait la remontée observée.

[PLebailly] indique que la réponse n'est pas simple car la question des saisonniers est un sujet de préoccupation qui est resté en suspens, dans l'attente de travaux laissés à l'initiative de Marc Schenker. Toutefois, ces travaux n'ont jamais été réalisés. L'équipe de Pierre a été sollicitée dernièrement par des sociologues de Bordeaux, afin d'accéder aux données d'Agrican dans l'objectif d'étudier cette population des saisonniers au travers du projet EXPOJUST. Ce projet est proposé par Jacqueline Candau et fait l'objet d'une thèse de sociologie. L'objectif est d'analyser les données d'Agrican et notamment les tâches et les niveaux d'exposition en fonction des niveaux d'étude et du statut professionnel. Les études de terrain, réalisées dans le cadre de Pestexpo, ont toujours montré que les chefs d'exploitation étaient ceux qui utilisaient les pesticides ainsi que quelques salariés triés sur le volet. En revanche, les profils de personnes changent pour les tâches de réentrée et *a fortiori* de récolte : plus de femmes, moins qualifiés et le niveau d'exposition est plus important. Les femmes ne traitent quasiment pas sauf des traitements qui sont particulièrement exposants, tels que les désherbages de cours, de talus, de parcelles et de prairies. Clairement, les tâches ne sont pas similaires pour tous les types de population. Toutefois, il n'y a pas d'information à ce jour en termes de risque.

Le problème pour dissocier les profils d'utilisateurs dans Agrican et évaluer leur risque, c'est que dans la cohorte, les informations sont au niveau de l'individu et non de l'exploitation. Par conséquent, les

personnes indiquent ce qu'elles font comme tâches, mais on ne sait pas si ces personnes s'occupent de tous les traitements aux insecticides sur les animaux ou si elles n'en faisaient qu'une partie. Par exemple, la catégorie « 0-24 animaux » ne permet pas de distinguer les exploitations de moins de 24 bovins à traiter des travailleurs qui traitent personnellement moins de 24 bovins. De plus, en analysant les profils de travailleurs selon leurs tâches, une association entre l'élevage bovin et le cancer de la prostate apparaît uniquement si ces travailleurs ont traité leurs animaux dans les années 60 à 70. Il semble que ce soit la période qui compte et pas seulement le nombre d'animaux, peut-être en raison de circonstances d'exposition particulières dans les années 60. En effet, à cette époque, le lindane était utilisé en élevage bovin et non des pyréthrinoïdes, comme la deltaméthrine qui elle était utilisée dans les années 80-90.

[CP] s'interroge sur l'existence de relations dose-réponse documentées dans Agrican pour le cancer de la prostate comme c'est le cas pour le nombre d'animaux et se demande si la tendance est significative pour la « récolte ».

[PLebailly] indique que la tendance est significative pour la « récolte » mais pas pour les « pesticides » car à la limite de la significativité et ajoute qu'il n'y a pas de tendance avec la durée.

[CP] se demande si dans la littérature au travers des cohortes ou des méta-analyses, il y a des relations dose-réponse documentées.

[PLebailly] indique que concernant les cohortes, l'AHS ne trouve pas toujours de lien avec le nombre de jours de traitement cumulé, ni un lien avec le nombre de jours de traitement pondéré par son algorithme d'intensité qui tient compte essentiellement des EPI. Ensuite, il existe peu de littérature qui soit susceptible d'analyser l'effet de la durée de certaines tâches particulières.

[OD] suggère qu'il existe un certain nombre d'études montrant un lien entre le fait d'être travailleur agricole et le cancer de la prostate et se demande ce qu'il est possible de dire sur le rôle spécifique des pesticides et sur les autres expositions en milieu agricole qui pourraient expliquer ce lien.

[PLebailly] indique qu'il existe des études analysant le lien entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides retrouvés sur les cultures ainsi que l'exposition aux pesticides sur animaux. Il existe d'autres tâches qui n'exposent pas aux pesticides et qui pourraient exposer à un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les agriculteurs, notamment tout ce qui attrait à la prairie et à la réalisation de foin, même s'il est difficile d'identifier une exposition particulière, peut-être des poussières mais certainement pas des résidus de pesticides. Des équipes canadiennes avaient montré également un lien avec la surface de prairies et l'activité de foin. Une autre hypothèse portait sur une plus grande consommation de viande rouge des éleveurs de bovins pour expliquer l'excès de risque observé. Toutefois, il semble que les éleveurs de bovins ne mangent pas plus de viande que les autres agriculteurs. **[PLebailly]** estime qu'il y a des pistes assez claires sur les pesticides sur cultures et sur animaux, mais qu'il existe aussi d'autres choses possibles indépendamment des pesticides.

[AG] revient sur la diapositive 17 et met en avant l'importance d'intégrer des expositions directes et des expositions indirectes. Concernant la récolte, à partir du moment où les observations montrent que la personne est en contact avec la pomme et tout le feuillage qui lui peut être contaminé et que sa surface corporelle exposée est plus importante que pendant le traitement des pesticides, cela pourrait expliquer la différence de risque entre les deux tâches. De même, ce raisonnement pourrait s'appliquer à l'élevage bovin dans lequel il pourrait y avoir des expositions indirectes après le traitement, liées à des tâches de soins aux animaux par exemple.

[PLebailly] indique que les personnes qui font la récolte ont effectivement le corps dans le feuillage et sont la plupart du temps en teeshirt et en short en raison des fortes températures dans les zones du sud de la France en septembre. Par conséquent, il y a une surface cutanée directement en contact qui est beaucoup plus importante que pour les traitements. De plus, il serait intéressant de savoir si le traitement se faisait le même jour que certaines tâches, pas forcément la récolte, mais d'autres tâches de réentrée. Pour cela, les cahiers de suivi par secteur pourraient apporter des informations. Concernant l'exposition indirecte en élevage bovin, il est connu que les vaches étaient poudrées avant d'entrer dans la salle de traite, dans les années 60 avec des sacs de Lindane. Il est par conséquent plausible que l'éleveur ou l'éleveuse s'exposait au moment de la traite. Toutefois, il ne semble pas y avoir de mesures de l'exposition des éleveurs aux produits de traitement en élevage bovin. Les seules questions qui se posaient sur l'élevage de bovins portaient sur des essais afin de connaître la rémanence du produit après le lessivage de la vache pour savoir si le produit est encore efficace. Concernant l'étude sur le

poudrage au lindane, une étude montrait qu'on retrouvait du lindane dans le lait de vache, ce qui a amené son interdiction en élevage bovin.

[PB] se demande si l'âge de survenue du cancer de la prostate était un paramètre important dans la relation avec l'exposition aux pesticides dans Agrican et plus largement dans la littérature.

[PLebailly] indique qu'il ne semble pas y avoir d'effet de l'âge au diagnostic dans Agrican. Dans la littérature, on peut trouver des analyses stratifiées sur l'agressivité du cancer de la prostate. Cependant, dans le milieu agricole, il n'existe pas beaucoup de littérature sur une stratification sur l'agressivité du cancer de la prostate car dans les données disponibles dans Agrican, le statut vital et la cause de décès sont connus mais pas le score de Gleason. L'AHS l'a intégré dans certaines études et AGRICAN va pouvoir le faire grâce à une collecte spécifique de données auprès des registres de cancers

[PB] se demande si Pierre Lebailly a des informations sur le temps de latence le plus probable par rapport au cancer de la prostate.

[PLebailly] estime qu'il n'est pas bien stabilisé concernant ce cancer. Dans Agrican, plusieurs temps de latence ont été testés : 10-15-20 ans et aucune différence n'a été observée sur les associations, sachant que la population d'Agrican est assez stable dans son activité, ce qui veut dire qu'en changeant les temps de latence, le nombre de cas exposés ne changeaient pas beaucoup, surtout sur des activités comme l'élevage de bovins, les grandes cultures, ou l'arboriculture, excepté peut-être la part des saisonniers.

[AP] suggère d'aborder la discussion de ce qu'Agrican et Pestimat peuvent apporter en termes de données pour le traitement de la saisine « Pesticides ».

[PLebailly] résume la demande faite initialement par l'Anses sur la documentation des fréquences d'expositions à certaines molécules associées dans la littérature avec le cancer de la prostate en utilisant Pestimat. Il propose de réaliser cette documentation lorsque les tables existent dans Pestimat tout en rappelant certains bémols. En effet, les résultats par substances proviennent le plus souvent de l'AHS, or les pesticides regardés par l'AHS ne sont pas forcément les plus pertinents par rapport à la situation française et européenne. De même, certaines molécules sont ressorties associées dans Agrican mais ça reste les résultats d'une seule étude et ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de signaux dans Agrican qu'il n'y a rien à voir. **[PLebailly]** propose donc de produire dans le temps imparti les proportions d'hommes de la cohorte exposés aux pesticides de façon directe, indirecte ou de façon directe et indirecte par secteurs de production (5 élevages et 13 cultures sont renseignés dans Agrican) en précisant les tâches considérées comme étant exposantes de façon directe ou indirecte. Par exemple, en grandes cultures, le semis peut être une tâche exposante si les semences sont enrobées de pesticides, de même que le traitement de semences.

[PB] demande s'il est également possible de réaliser, par secteur ou par type d'activité, un récapitulatif des risques relatifs observés afin d'avoir une vision synthétique des données disponibles. Ensuite, se pose la question de définir les expositions de ces secteurs à risque, sachant qu'il sera difficile d'identifier les molécules qui sont responsables. Par conséquent, il sera plus facile d'identifier des secteurs que des molécules surtout pour des effets à long terme pour lesquelles les expositions ont changé au cours du temps.

[PLebailly] indique qu'il va tenter de répondre à la demande qui est faite et indique que, malgré la sortie constante de nouvelles molécules, les familles chimiques quant à elles n'évoluent pas tant que ça. En effet, si les familles chimiques règlent des problèmes agronomiques, elles restent sur le marché des décennies. Par exemple, les triazoles, qui vont faire l'objet d'une thèse en lien avec le cancer de la prostate, existent depuis la fin des années 70 mais n'ont jamais été étudiés en épidémiologie. De même, les urées substituées (diuron, isoproturon...) qui sont utilisées depuis le milieu des années 70 n'ont jamais été étudiées car ce n'est pas un sujet pour l'AHS ni pour d'autres études. De même, le captane, qui était la molécule la plus utilisée dans les années 80-90 en arboriculture fruitière en Hollande, reste dans les années 2016-2017 en France la molécule la plus utilisée dans ce secteur et c'est une molécule qui date des années 60. Par conséquent, si le problème agronomique est résolu par cette molécule, c'est très compliqué qu'elle disparaisse. Encore, les dérivés de l'arsenic en viticulture ont mis des années avant de disparaître.

Annexe 19 : Compte rendu des auditions de Laurent Fleury et de Luc Multigner, le 9 mai 2019 sur le site de l'Anses, Maisons-Alfort**Présents :**

Inserm : L. Fleury [LF], L. Multigner [LM].

GT MP : M. Bertin [MB], P. Brochard [PB], J. Chatelot [JC], V. Daubas-Letourneux [VDL], J.D. Dewitte [JDD], O. Dumas [OD], L. Garras [LG], A. Garrigou [AG], A. Gislard [AGis], E. Henry [EH], H. Laborde-Casterot [HLC], P. Laurent [PL], A. Leclerc [AL], D. Lucas [DL], D. Luce [DLuce], C. Paris [CP], G. Prete [GP]

Anses :

DER UERA : G. Boulanger [GB], A. Papadopoulos [AP], V. Pernelet-Joly [VPJ]

DER UESC : D. Brunet [DB] (après-midi)

DER : H. Bastos [HB]

MiSSES : F. Debil [FD]

Les différentes présentations réalisées lors de cette réunion ont été mises à disposition sur l'Extranet de l'Anses et ne sont donc pas reprises dans ce compte-rendu. Les échanges avec les experts et les auditionnés ou les questions/remarques évoquées suite aux présentations sont indiquées dans ce compte rendu.

Laurent Fleury, responsable de l'Expertise collective à l'Inserm et Luc Multigner, un des auteurs de la mise à jour de l'expertise collective de l'Inserm sur le cancer de la prostate en lien avec l'exposition aux pesticides reçue en mars 2019 ont été auditionnés par le GT. Suite à ces présentations, certaines questions/précisions sont demandées par les experts :

[PB] demande si les études toxicologiques sont étudiées dans l'expertise collective de l'Inserm.

[LF] indique que les études prises en compte dans l'expertise concernent l'épidémiologie, l'expologie et la toxicologie.

[LM] ajoute qu'il ne s'agit pas seulement des études toxicologiques réglementaires mais d'une analyse de l'ensemble de données toxicologiques, biologiques, visant la plausibilité biologique des études épidémiologiques mentionnées.

[AL] demande des précisions sur la différence entre danger et risque.

[LF] répond que le risque est la probabilité d'être malade lorsqu'on est exposé au danger.

[LM] informe le GT que la mise à jour du préambule du CIRC explique bien la distinction entre les deux concepts.

[HB] s'étonne du fait que les résultats présentés par **[LM]** sont classés comme de l'évaluation des risques.

[LM] précise qu'il ne s'agit pas d'une évaluation quantitative des risques sanitaires mais que la prise en compte dans l'expertise d'un niveau de danger et d'un niveau d'exposition des populations expliquent que ces résultats sont classés comme de l'évaluation des risques.

[AG] s'interroge sur la place de la littérature grise dans les publications étudiées.

[LF] souligne qu'elle est prise en compte lorsqu'elle est à disposition du groupe de travail et précise que les auditions sont également possibles lorsque des personnes ont des conflits d'intérêt, ou qu'ils ont une expérience intéressante à partager avec le groupe de travail.

[LM] ajoute qu'il y a beaucoup de littérature grise dans le cadre de la chlordécone : rapports parlementaires, rapports de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales), OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques), ainsi que les avis des agences sanitaires : Afsse, InVS, Afssa.

[AG] demande si le groupe de travail de l'Inserm a pu accéder au dossier d'autorisation de mise sur le marché de la chlordécone.

[LM] répond par la négative en ajoutant que les archives ont disparu.

[PB] demande si des études non publiées mais connues des experts ont été prises en compte.

[LM] indique qu'une seule étude non publiée est citée dans l'expertise en expliquant qu'il s'agit d'une communication à un congrès et qu'elle est citée comme telle. Les autres études mentionnées dans l'expertise ont toutes été publiées. [LM] informe le GT qu'une étude acceptée pour publication 3 semaines après le rendu du chapitre sur le cancer de la prostate en lien avec les pesticides en mars 2019 n'a pas été prise en compte.

[LF] ajoute que cette publication sera ajoutée dans l'expertise globale qui sera publiée à la fin de l'année avec les publications parues entre le 1^{er} mars et la fin de l'année.

[CP] s'interroge sur la méthodologie de l'analyse bibliographique.

[LF] indique qu'il n'y a pas de protocole unique et que la méthodologie varie en fonction des sujets et des experts. Quand le nombre de publications est trop important, ce qui n'est pas le cas pour la chlordécone, des critères pour diminuer la quantité des publications à analyser sont utilisés, tels que se restreindre aux cinq dernières années ou ne considérer que les méta-analyses en première intention puis ajouter des publications en fonction de l'expert. La méthodologie est donc tracée a posteriori. [LF] insiste sur l'avantage d'avoir des documentalistes professionnels pour faire la recherche bibliographique dans différentes disciplines. Dans le cas où l'expert n'utiliserait qu'une partie des références bibliographiques qui lui ont été fournies par les documentalistes, une discussion avec l'expert est engagée pour comprendre pourquoi certaines publications ont été écartées. Les experts peuvent également ajouter des références au corpus déjà identifié. A chaque réunion du groupe de travail (environ 1 par mois) il y a une mise à jour des nouvelles publications qui est apportée à l'expert.

[HB] demande comment la qualité des études est évaluée et si une méthodologie est privilégiée.

[LF] indique qu'il y a un tri en amont réalisé par les documentalistes sur des critères d'années le plus souvent mais que le choix de discuter de la qualité des publications est laissé à l'expert et peu être discuté en réunion plénière

[AP] pose la question de la méthode pour choisir les experts qui font partie du groupe de travail et de l'absence de Pierre Lebailly dans ce dernier (coordinateur de la cohorte Agrican et membre du premier groupe de travail pour l'expertise collective de 2013).

[LF] précise qu'un noyau de quatre à cinq présents en 2013 a été recontacté pour réfléchir à l'organisation du programme de travail, au choix des experts, aux nouveaux sujets et à ceux pertinents à garder dans la mise à jour en fonction des évolutions de la littérature scientifique depuis 2013.. Pour les pathologies qui n'avaient pas été investiguées en 2013 et pour lesquelles il y avait matière à discussion, de nouveaux experts ont été identifiés.

[AP] demande une précision quant aux critères de sélection pour ces nouveaux experts.

[LF] indique que sont considérés les publications, la connaissance du sujet et l'avis du groupe d'experts déjà en place. Pour Pierre Lebailly, il a été décidé de ne pas le reprendre dans ce groupe-là. Il sera peut-être auditionné dans un second temps.

Avant de commencer la présentation de ses travaux, [LM] rappelle que le travail de mise à jour de l'expertise collective de 2013 porte sur le cancer de la prostate en lien avec les pesticides et en particulier la chlordécone. En effet, il est apparu plus pertinent de traiter la problématique de la chlordécone et de son lien avec le cancer de la prostate dans le cadre des connaissances disponibles sur les pesticides au moment de l'expertise.

Suite à cette présentation, plusieurs précisions sont demandées par les experts :

[AL] demande si le lien éventuel avec la profession a pu être étudié dans l'étude Karuprostate.

[LM] indique que l'objectif de cette étude n'était pas d'étudier la profession puisqu'il s'agit d'une étude cas-témoins en population générale. Un petit nombre de questions a tout de même été recueilli auprès des sujets de l'étude permettant d'obtenir des informations sur la profession. Il s'avère que dans la population des témoins comme celle des cas, la proportion d'hommes déclarant avoir travaillé dans la culture de la banane, est de 12% pour les cas et de 10% pour les témoins. Il n'a pas été observé de différence significative en termes de risque entre les témoins et les cas pour cette sous population de travailleurs de la banane. Une faible différence en termes de niveau d'exposition a été observée. [LM] insiste sur le fait qu'il était impossible de répondre à la question du lien avec la profession étant donné la qualité restreinte des informations recueillies.

[DL] estime qu'il y avait tout de même un excès de risque de cancer de la prostate chez les travailleurs agricoles globalement.

[LM] indique que ces résultats n'ont pas été publiés et que les seules données existantes et objectives dans le mesurage de l'exposition sont estimées par la concentration dans le sang chez des travailleurs agricoles de la banane. Actuellement, étant donné que la part de l'exposition à la chlordécone est en train de diminuer fortement en raison d'une part de l'arrêt de l'utilisation de la chlordécone dans un contexte professionnel et d'autre part des mesures de prévention, les écarts de niveau d'exposition entre les populations professionnelle et générale se réduisent. De nos jours, il est donc impossible de pouvoir avec certitude objectiver une différence d'exposition *via* une mesure biologique entre ces deux populations.

[AG] s'interroge sur le niveau actuel d'exposition à la chlordécone des travailleurs de la banane *via* leur profession, compte tenu de la rémanence de la substance et de leurs nombreuses tâches exposantes autres que le traitement des pesticides.

[LM] informe le GT qu'une discussion est en cours au CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) et à l'INRA sur les niveaux d'exposition des populations qui travaillent sur sols pollués. [LM] indique que la molécule étant peu volatile, le risque *via* l'inhalation directe est négligeable (mais possibilité d'exposition *via* les poussières contaminées par de la chlordécone). Pour ce qui est d'une exposition par contact répété des mains avec la terre, la question reste entière.

[EH] s'interroge sur le fait que les études sur les organochlorés (OC) concernent principalement la population générale, contrairement à celles sur les organophosphorés (OP) qui se déroulent en population professionnelle.

[LM] indique que seule l'exposition à des polluants organiques persistants (POP) anciens peuvent être objectivés actuellement par une mesure biologique. L'estimation de l'exposition peut alors se faire en population générale. En ce qui concerne les substances à courtes demi-vies telles que les OP, la seule façon d'avoir une bonne estimation est de s'adresser à un professionnel du secteur agricole qui sait quelle molécule il utilise. Un recueil d'information par questionnaire est alors pertinent comme dans les cohortes AHS (Agricultural Health Study) et Agrican. Enfin les études sur les OC chez les professionnels

sont anciennes et peu nombreuses, car l'utilisation des OC en agriculture se poursuit jusque dans les années 70.

[OD] s'interroge sur la dernière étude et sur la différence observée entre les résultats ajustés et non ajustés avec une augmentation constatée après ajustement.

[LM] indique que cette augmentation est possiblement liée à l'obésité abdominale.

[CP] s'interroge sur les résultats concernant les OC autres que la chlordécone dans la mise à jour de l'expertise.

[LM] indique que les résultats sont inchangés faute de nouvelles études.

[CP] demande si le tableau récapitulatif présent dans l'expertise de 2013 sera actualisé dans l'expertise de 2019.

[LF] répond que l'idéal serait qu'il y ait une continuité entre les deux expertises mais que ce n'est pas encore complètement décidé.

[PB] s'interroge sur l'existence d'une cohorte prospective des travailleurs agricoles déclarés à la MSA mais non encore publiée.

[DL] précise qu'il y a la cohorte des travailleurs de la banane dont les premiers résultats vont être prochainement publiés. C'est une étude rétrospective, les sujets ayant été exposés professionnellement entre 1973 et 1993. Néanmoins, les premiers résultats sur la mortalité sont difficiles à interpréter.

[PB] estime que les données présentées par **[LM]**, sont convaincantes pour montrer qu'il y a une relation entre les taux de concentration plasmatique de chlordécone et la survenue d'un cancer de la prostate plus ou moins agressif mais s'interroge sur la contribution de la partie professionnelle par rapport à la contribution alimentaire.

[LM] répond qu'il est incapable de répondre à cette question avec l'étude Karuprostate et s'interroge sur la capacité de cette étude à mettre en évidence des associations pour lesquelles les ordres de grandeur et les effectifs de personnes exposées professionnellement sont assez faibles. Toutefois, **[LM]** précise qu'il n'y a aucune évidence d'une « épidémie » de cancers de la prostate parmi les travailleurs agricoles de la banane.

[CP] demande si les cas de la dernière étude de **[LM]** sont issus de Karuprostate.

[LM] répond par l'affirmative et indique que ceux qui ont été opérés dans un seul centre ont été inclus dans l'étude.

[AG] s'étonne de ne pas voir de pathologie hépatique au vu des informations données lors de la présentation.

[LM] répond que la chlordécone n'est pas un agent hépatotoxique par lui-même mais elle potentialise l'action des agents hépatotoxiques (une étude « Hépatochlor » est en cours sur la co-exposition de la chlordécone à des agents hépatotoxiques).

[AP] pose la question du choix des facteurs d'ajustement (DDE, PCB) utilisés dans une étude ultérieure.

[LM] indique que l'ajustement sur ces substances a été réalisé car ce sont des POPs ainsi que des perturbateurs endocriniens. En étudiant les corrélations existantes entre ces polluants, il ressort que tous les POPs sont corrélés entre eux sauf la chlordécone. En effet, ses sources et voies d'exposition (via une alimentation locale) sont très particulières.

[HB] s'interroge sur le type de remarques qui ont été faites lors du retour aux commanditaires.

[LF] indique que le retour n'a pas été fait pour l'instant. Seul le chapitre a été envoyé et aucune remarque n'a été émise à ce stade.

[CP] s'interroge sur les co-expositions à la chlordécone.

[LM] indique qu'il y a eu un grand nombre de pesticides utilisés tels que la dieldrine, des fongicides et des herbicides.

Annexe 20 : Audition CGT Martinique le 25 novembre 2020 par conférence Skype

Présents

Auditionnés : Louis Maugée, membre de la direction de la CGTM spécialisé sur les enjeux agricoles ; Jean-Michel Macni, médecin généraliste ; Marie-Hélène Surelly, secrétaire générale en charge du secteur agricole à la CGTM et ouvrière agricole

Expert GT MP : Giovanni Prete, Emmanuel Henry

ANSES : Alexandra Papadopoulos, Miora Andrianjafimasy, Fanny Debil

• Données de contexte

-La problématique de l'exposition aux pesticides des ouvriers agricoles est masquée depuis très longtemps

-Les mobilisations sociales des Antilles en 2009 avaient déjà été l'occasion de soulever les questions de santé au travail, de prévention et de suivi médical des ouvriers agricoles en particulier

-La population martiniquaise est exposée à une grande diversité et quantité de pesticides et de substances anciennes et récentes qui s'accumulent dans l'organisme.

-Parmi les anciennes substances utilisées pendant des décennies, on retrouve DDT, ACH, chlordécone, des pesticides organochlorés, organophosphorés, carbamates, mêlés avec de l'ammonium quaternaire, DDE, mirex – actuellement retrouvés dans des prélèvements de sang des patients

-Des observations cliniques de la population ont souligné des cas d'obésité, d'hyperprolactinémie, de troubles thyroïdiens, rénaux, surrénaux, endocriniens, hormonaux, cognitifs... Les enfants sont également touchés.

-Les ouvriers agricoles sont *a fortiori* exposés aux pesticides et soumis à des sur-risques.

-Quoi qu'étant un territoire resserré, la Martinique détient le record mondial du nombre de cancers de la prostate rapporté à la population, environ 500 pour 100 000 habitants actuellement – un nombre qui n'a cessé d'augmenter. Des alertes ont été lancées depuis longtemps quant à l'implication de la chlordécone.

-Le facteur génétique/ethnique dans la survenue du cancer de la prostate n'est pas forcément pertinent.

• Questions abordées

- *Avez-vous, au regard de vos activités, des données permettant de contribuer à évaluer le nombre de victimes concernées ? Accompagnez-vous des personnes atteintes de cancers de la prostate dont on peut penser que la maladie est liée à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ? Si oui, combien ? Parmi les personnes que vous accompagnez, combien de personnes ont fait des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle ? Combien n'ont pas fait de telles démarches ?*

-A la connaissance de la CGT et de J.M.M., aucune démarche n'a été engagée.

- *Identifiez-vous, au regard de vos activités, des obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en maladie professionnelle qui seraient plus spécifiques aux*

victimes malades suite à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ou atteintes de cancer de la prostate ?

-Les examens de prélèvements (coûtant 140 €) ne sont pas pris en charge à 100% - ils ne sont pas réalisés dans des laboratoires locaux mais métropolitains, et la précarité économique des ouvriers agricoles est grande. La majorité des contrats de travail sont des temps partiels pour un salaire d'environ 600-700 euros – le salaire pour un temps plein relevant du smic.

-La majorité des médecins ne connaissent ni le système de reconnaissance des MP ni les facteurs environnementaux et professionnels des maladies. Ils ne croient pas que les pesticides puissent causer des maladies. Des informations et sensibilisations à la déclaration des MP sont nécessaires. Toutefois, il reste difficile de recenser tous les médecins du département martiniquais.

- *Avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition (données qualitatives et/ou quantitatives tels que des niveaux, durées, intensités ou fréquences d'exposition) aux pesticides, dont le chlordécone, des victimes atteintes de cancer de la prostate : secteurs d'activité concernés, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ? Plus globalement, avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition aux pesticides dont le chlordécone : secteurs d'activité, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ?*

-Le travail à la tâche est une pratique courante, inscrite dans les conventions collectives des exploitations de bananes. Cette pratique informelle, hors contrat de travail, relève d'un arrangement entre exploitants et ouvrier sur le temps de travail du second. Elle existe dans les cultures de bananes, mais également les cultures vivrières et maraîchères encore plus saisonnières. Elle rend difficile la quantification des expositions.

-Les conditions agricoles aux Antilles ont toujours été difficiles.

-Dans une agriculture initialement limitée en moyens, l'hygiène et la sécurité des ouvriers étaient *fortiori* reléguées au second plan. Il a fallu des combats pour que les employeurs intègrent les règles d'hygiène et de sécurité. Les revendications quant aux enjeux sanitaires au travail conduisaient auparavant à des licenciements. Il a été également difficile de faire venir les représentants de l'État.

-Les conditions de travail restent mauvaises. Au-delà de la manipulation de pesticides en tant que telle, les travailleurs y sont exposés en permanence. Ils restent sur les terres pendant les épandages. Ils y prennent leur repas sans pouvoir laver leurs mains après avoir traité les terres.

-Le traitement par pesticides peut se faire par des prestataires extérieurs à l'exploitation ou par les ouvriers de l'exploitation. Dans les deux cas, les ouvriers peuvent rester sur les parcelles sans savoir qu'un traitement aux pesticides va y être appliqué.

-Les expositions se font par voies cutanées et respiratoires

-Des cas de fatigues, nausées, vertiges ont été recensés chez les ouvriers après avoir épandu des pesticides.

-Ils sont confrontés à des conditions climatiques difficiles – chaleur, vent qui peuvent transporter les substances de parcelles en parcelles.

-Des traitements contre le jaunissement des feuilles de bananes dû à un champignon se font par pulvérisation de substances avec HAP, du tilt, du difénoconazole.

Des compléments seront possibles par mails, notamment l'envoi d'un document monographique de l'ARACT sur la pénibilité.

Annexe 21 : Audition Collectif de soutien aux victimes des pesticides de l'Ouest le 23 novembre 2020 par conférence Skype

Présents :

-Auditionnés : Christian Jouault, agriculteur retraité, Bernard Guignes, mécanicien agricole et arboriculteur retraité, membres du Collectif de soutien aux victimes des pesticides de l'Ouest (CSVPO) ; Michel Besnard, président du CSVPO

-Expert du GT MP : Giovanni Prete

-ANSES : Alexandra Papadopoulos, Miora Andrianjafimasy

Des éléments complémentaires ont été fournis par écrit à la suite de l'audition par les auditionnés, le 18/01/21. Ils sont mentionnés en italique dans le présent CR.

• Données de contexte

Le CSVPO a été fondé en 2015, avec des membres bénévoles (environ 300), pour aider des professionnels malades ayant été exposés aux pesticides dans le Grand Ouest. Il travaille également à la protection des riverains habitant à proximité de zones d'épandage et des terrains traités aux pesticides. Les contacts avec les malades se font souvent par le bouche-à-oreille et à l'occasion de rencontres et débats que le collectif organise.

✓ Questions adressées au CSVPO

- 1) *Avez-vous, au regard de vos activités, des données permettant de contribuer à évaluer le nombre de victimes concernées ? Accompagnez-vous des personnes atteintes de cancers de la prostate dont on peut penser que la maladie est liée à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ? Si oui, combien ? Parmi les personnes que vous accompagnez, combien de personnes ont fait des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle ? Combien n'ont pas fait de telles démarches ?*

-Le CSVPO travaille à l'accompagnement des malades ayant été exposés aux pesticides et touchés par des maladies faisant partie comme ne faisant pas partie du système des tableaux de maladies professionnelles (TMP) comme le cancer de la prostate ou les glioblastomes.

-En ce qui concerne ce dernier type de tumeur, *4 dossiers de demande de reconnaissance en maladie professionnelle (MP) sont en cours. Ils concernent 3 jeunes agriculteurs de moins de 50 ans, une agricultrice de 67 ans, tous décédés en moins d'un an. Un cinquième agriculteur, décédé d'un oligodendrogliome en 2009 a obtenu une reconnaissance en MP 9 ans après la demande en 2020, ce qui a permis à sa veuve d'obtenir rétroactivement une rente à compter de 2014.* Une alerte a été lancée par un médecin de campagne sur la forte prévalence de ce type de tumeurs dans son secteur.

- *Depuis 2016, le CSVPO a été contacté par environ 150 personnes pour des motifs de maladie professionnelle. A ce jour :*

-*36 personnes, accompagnées par le Collectif dans leurs démarches de reconnaissance en MP, ont obtenu la reconnaissance.*

-35 ont leurs demandes de reconnaissance en cours d'instruction.

-2 personnes sont atteintes d'un cancer de la prostate.

-Les personnes malades d'un cancer de la prostate n'ont pas envisagé le recours à un TMP relatif à des substances pouvant intégrer la composition de pesticides.

-Une personne atteinte d'aplasie médullaire idiopathique a obtenu une reconnaissance en MP *via* le TMP n°19 du régime agricole (hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en refermant).

-D'autres malades atteints de cancer de la prostate (un petit nombre) ont été rencontrés par le collectif mais n'ont pour le moment pas engagé de démarches.

-Les personnes malades engagées dans des demandes de reconnaissance sont issues *pour la majeure partie du milieu agricole* - même si le CSVPO s'adresse aussi au milieu ouvrier et médical.

✓ Situations de MM. Jouault et Guignes

-Christian Jouault et Bernard Guignes sont malades d'un cancer de la prostate agressifs. Christian Jouault a obtenu une reconnaissance en maladie professionnelle par le tribunal de Rennes en novembre 2020. Après avoir transmis une demande de reconnaissance auprès de la MSA et d'un C2RMP, sa demande a été refusée. La reconnaissance « *implicite* » en MP a finalement été obtenue par la voie judiciaire alors que la MSA avait dépassé des délais de réponse. Bernard Guignes a fait une demande de reconnaissance auprès de la CPAM et d'un C2RMP, demande elle aussi refusée. Il a désormais recours également à la voie judiciaire. Leurs démarches sont soutenues par le CSVPO.

Le CSVPO est accompagné par le cabinet d'avocats TTLA (Me LAFFORGUE et Me BARON).

-Les médecins spécialistes rennais rencontrés par M. Jouault au cours de son parcours de soin ont constaté des cas de plus en plus nombreux de cancers de la prostate agressifs chez les agriculteurs.

2) *Identifiez-vous, au regard de vos activités, des obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en maladie professionnelle qui seraient plus spécifiques aux victimes malades suite à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ou atteintes de cancer de la prostate ?*

A l'échelle du système de reconnaissance, plusieurs obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en MP s'observent.

✓ Le corps médical

-En ce qui concerne les dossiers de demande de reconnaissance en MP soutenus par le CSVPO, ils restent peu initiés par les médecins traitants ou et médecins-conseil, *a fortiori* les spécialistes. Les causes professionnelles de maladies sont rarement évoquées en consultation, contrairement aux facteurs liés aux comportements et modes de vie. Plus largement, la méconnaissance de l'origine professionnelle de certaines maladies par les médecins, leur demande a priori de preuve de lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie limitent leur engagement dans les démarches de reconnaissance, à commencer par la signature du certificat médical initial – n'incluant pourtant que la mention à une « forte probabilité » et non une certitude quant au lien entre exposition professionnelle et maladie.

-Dans le cas de MM. Jouault et Guignes, ce sont leurs médecins traitants qui ont accepté de faire le certificat.

-La médiation par l'association entre une personne malade et un médecin peut être limitée par l'invocation du secret médical par ce dernier.

✓ La MSA

-Cette réticence peut aussi se retrouver de la part de la Mutualité sociale agricole (MSA). Les accompagnements et informations de la MSA sont *inexistants* ; *la MSA n'est pas proactive, elle n'informe pas ses adhérents atteints de maladies inscrites dans les tableaux du régime agricole de leur possible droit à la reconnaissance ; elle ne répond qu'à ceux qui l'interrogent. Ceci est vrai pour toutes les maladies, notamment en ce qui concerne le cancer de la prostate.* Ce manque de soutien et d'information peut décourager les personnes malades qui ne sont pas incitées à initier ou continuer les démarches de reconnaissance.

-Le suivi de la MSA reste principalement administratif ; les interlocuteurs de la MSA des personnes malades ne sont pas familiers des maladies professionnelles ; *aucun travailleur social n'accompagne les malades dans leurs démarches pour être reconnus en MP.*

-Par ailleurs, le cas de maladies non inscrites dans un TMP rend structurellement les démarches difficiles.

A l'échelle des agriculteurs, plusieurs facteurs bloquent également le processus de reconnaissance en MP.

✓ Les professionnels et milieu agricoles

-Elles ont trait à la complexité du système de reconnaissance des MP. Ainsi la plupart des professionnels agricoles malades ne connaissent pas le système de reconnaissance des MP et les démarches à engager.

-De manière générale, il peut aussi y avoir une forme de déni chez les agriculteurs quant à l'origine professionnelle de leur maladie, notamment quand elle ne fait pas partie d'un TMP.

-Quand cette origine est envisagée par des agriculteurs et dans le cas spécifique de l'exposition aux pesticides, les effets sanitaires sont davantage pensés en termes de cancer de la peau ou des poumons, et peu en termes de cancer de la prostate.

-Les facteurs bloquants peuvent également relever de la vie avec la maladie et des représentations des agriculteurs.

-Le poids de la maladie pour la victime est à prendre en compte, poids pouvant freiner l'engagement dans un processus de demande de reconnaissance en MP.

-Il existe aussi en milieu agricole un tabou à parler de la maladie, notamment dans leur entourage et environnement professionnel proche. Associer une maladie à une exposition aux pesticides n'est pas toujours comprise par cet environnement professionnel associant la maladie à une « malchance » individuelle.

-Face à ces obstacles, le recours à une association s'avère utile, *voire nécessaire* pour être soutenu dans des démarches de reconnaissance en MP. *La mise en place du FIVP semble ajouter encore plus de confusion pour les malades.* A l'échelle individuelle, le recours à Internet, la volonté et le soutien familial peuvent également aider.

-A la connaissance du CSVPO, les Centres de consultation de pathologies professionnelles accompagnent plutôt positivement les malades dans leurs démarches de reconnaissance en MP.

- 3) *Avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition (données qualitatives et/ou quantitatives tels que des niveaux, durées, intensités ou fréquences d'exposition) aux*

pesticides, dont le chlordécone, des victimes atteintes de cancer de la prostate : secteurs d'activité concernés, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ? Plus globalement, avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition aux pesticides dont le chlordécone : secteurs d'activité, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ?

✓ **Dans les années 1980**

-Les travailleurs exposés aux pesticides dans les années 1980 n'avaient pas connaissance des effets de ces produits sur leur santé. Les traitements par pesticides étaient considérés comme anodins et les effets sanitaires étaient minimisés.

-Les renseignements techniques sur les produits étaient peu lisibles.

-Il n'y avait pas d'équipements de protection. Des traitements ont été faits à la lance sans protection, avec des produits depuis retirés du marché, comme la pyralesca [arsenite de sodium] utilisée pour le traitement des vignes dans les années 1980. C'est aussi le cas de la maintenance des équipements, qui par le passé était faite sans protections par les agriculteurs. Des buses de lance de pulvérisation étaient ainsi réparées à mains nues par les agriculteurs qui pouvaient également souffler dedans.

-Les traitements pouvaient relever de mélanger de différents types de pesticides, et avec eux d'une grande variété de molécules. Pour le traitement des pommiers, des mélanges de fongicides et insecticide ont été faits sans connaissance de la toxicité combinée.

-Les jeunes aidant leurs parents agriculteurs ont également été exposés aux pesticides.

✓ **Des situations d'expositions qui restent problématiques**

-Dans l'arboriculture, le traitement par les pesticides est quasi continu (sauf de décembre à février)

-Pour les responsables de cultures, l'exposition se fait autant lors de la préparation que dans la manipulation des pesticides.

-L'exposition aux pesticides par le traitement de cultures peut être amplifiée par le manque de filtres sur les tracteurs.

-L'exposition aux pesticides concerne également les éleveurs, par exemple via le traitement antiparasitaire contre les varons (*TEGUVON, NECROVAR, IVOMEK*).

-Le CSVPO a recensé deux personnes malades exposées à ce type de traitement antiparasitaire : un homme décédé d'un cancer des voies digestives après avoir commencé des démarches de reconnaissance - son épouse n'a pas pu continuer ; une femme atteinte d'un myélome.

-Les équipements de protection individuels ne sont pas suffisants en soi.

-La proximité du génome humain avec celui du végétal interroge plus largement les impacts des traitements pesticides sur la santé humaine.

-Les tentatives de régulation de l'usage des pesticides en France portent peu d'effets. Ces usages ne diminuent pas. La possibilité d'importer des produits de pays étrangers participe de cette situation.

✓ **Le cas des travailleurs des déchets : un exemple de la diversité des professionnels non agricoles exposés aux pesticides**

Selon le témoignage de plusieurs salariés d'une coopérative bretonne chargée de la collecte des emballages vides de pesticides :

-Avant la mise en place d'un système de collecte des contenants de pesticides (bidons, mis en saches) via Adivalor, les déchets étaient mis en poubelles ou brûlés.

-La collecte de ce type de déchets expose aussi les travailleurs qui les prennent en charge, quand les saches, traînées par terre pour être mis dans le camion, sont percées. Des résidus de pesticides coulent sur les *planchers bois* des camions ou sur la route.

-Un cas de brûlure au 2^e degré, malgré le port de chaussures de sécurité par le chauffeur, a été recensé en 2019.

-Ce travail de collecte continue sous de fortes chaleurs exposant les chauffeurs aux vapeurs.

-Ces travailleurs des déchets peuvent faire partie de petites entreprises où le turnover des salariés est important, entreprises auxquelles les plus grandes structures ont recours. Ils ne sont pas suivis médicalement et souffrent d'invalidité et de précarité.

-Le transport de ces mêmes contenants a pu dans certains cas se faire avec celui de produits alimentaires.

-Le CSVPO a alerté la Commission européenne sur ces aspects.

-Le cas des travailleurs des déchets illustre la diversité des professionnels non agricoles qui sont exposés aux pesticides et ne sont pas suivis médicalement

Quelques éléments supplémentaires suite à l'audio conférence avec l'Anses de la part de M. GUIGNES :

M. Guignes insiste sur

-la nécessité :

-de sensibiliser les médecins conseils de la MSA et d'obliger cet organisme à effectuer des audits, des contrôles sur l'usage des pesticides. Il constate que le certiphyto qui existe ne sert à rien en l'état, un certificat que tous les agriculteurs obtiennent à chaque session. Cela n'est pas suffisant,

-d'absolument changer la formation des agriculteurs pour la pratique des traitements. Les agriculteurs utilisent des substances extrêmement toxiques et n'ont pas suffisamment de connaissances par rapport à d'autres professions qui utilisent des substances dangereuses.

-d'inciter, encourager et financer les centres de recherche pour trouver des solutions alternatives et par forcément chimiques (agronomiques, physiques, génétiques etc...)

-à tous les niveaux d'en finir avec cette pression insupportable des lobbies phytosanitaires qui infiltrent tout le milieu agricole, (MSA, syndicats, chambres d'agriculture et l'ensemble de l'enseignement agricole). Selon M. Guignes, la chimie est un outil qui masque et rattrape les imperfections ; on oublie l'agronomie, la physique des sols et la nature.

-sur les mélanges de molécules chimiques (effet cocktail). Les seules contraintes que M. Guignes connaissait à cette époque, c'étaient les risques de réactions chimiques ou physiques des mélanges qui pouvaient entraîner une phytotoxicité sur les plantes ; le bonhomme, on s'en souciait peu. A aucun moment on ne lui a parlé des effets de ces mélanges sur la santé. Et pourtant aujourd'hui nous savons que lorsqu'on est exposé en même temps à plusieurs substances chimiques différentes, cela peut renforcer les effets nocifs de chaque substance et produire des effets inattendus.

Annexe 22 : Audition du Collectif des ouvriers/ères agricoles empoisonnés par les pesticides / Martinique le 25 novembre 2020 par conférence Skype

Présents :

-Auditionnée : Cannelle Fourdrinier, juriste et chargée de communication pour le collectif des ouvriers/ères agricoles et de leurs ayants droit empoisonnés par les pesticides (COAADEP/Martinique)

-Anses : Alexandra Papadopoulou, Miora Andrianjafimasy, Fanny Debil

-Expert du GT MP : Emmanuel Henry

• Données de contexte

Le COAEP a été créé fin 2019, sur la base d'un constat d'une inertie de l'Etat et d'un génocide d'ouvriers/ères exposés aux pesticides et atteints de pathologies lourdes. Ce collectif se veut apolitique, même si des membres de syndicats peuvent lui prêter leur concours en tant qu'individus, non pas en tant que représentants desdits syndicats.

• Questions abordées

- 1) *Avez-vous, au regard de vos activités, des données permettant de contribuer à évaluer le nombre de victimes concernées ? Accompagnez-vous des personnes atteintes de cancers de la prostate dont on peut penser que la maladie est liée à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ? Si oui, combien ? Parmi les personnes que vous accompagnez, combien de personnes ont fait des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle ? Combien n'ont pas fait de telles démarches ?*

-Le COAEP accompagne des ouvriers/ères exposés aux pesticides et malades. Il a lancé récemment une enquête - complexifiée par le contexte sanitaire de la Covid-19.

-200 personnes ont été rencontrées dans ce cadre, et des fiches d'enquête, élaborées par des médecins et juristes, ont déjà été remplies par 70 des 200 personnes rencontrées.

-L'enquête devrait prendre fin décembre 2020, en amont de rencontres prévues en janvier le président du Sénat et de partis politiques

-Sur ces 70 personnes ayant rempli les fiches d'enquête, on compte 35 ouvrières, 25 ouvriers, 1 conjointe d'ouvrier, 2 enfants d'ouvriers, 1 famille de petits planteurs indépendants de bananes – à la différence des békés qui concentrent les grandes bananeraies et pour qui la majorité des ouvriers ont travaillé

-Chez ces 70 personnes, 68 d'entre elles sont porteuses de pathologies lourdes.

-On retrouve ainsi différentes pathologies telles que : cancer de la prostate (le plus fréquent), cancers du sein, maladies cardiaques, diabètes, insuffisances rénales, hypertension, TMS, polyarthrites, fausses couches, cécités, maladie d'Alzheimer et troubles de la mémoire. On retrouve chez des enfants d'ouvriers/ères des cas d'endométriose sévère, des handicaps physiques et mentaux.

-En particulier en ce qui concerne les 25 ouvriers ayant répondu aux fiches d'enquête du COAEP, on retrouve 14 cancers de la prostate, pouvant être cumulés avec d'autres pathologies – d'autres cancers, troubles musculo-squelettiques (TMS), descentes d'organe etc.

2) *Identifiez-vous, au regard de vos activités, des obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en maladie professionnelle qui seraient plus spécifiques aux victimes malades suite à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ou atteintes de cancer de la prostate ?*

-Parmi les personnes rencontrées dans le cadre de l'enquête du COADEP, les démarches de reconnaissance en MP ne sont pas encore engagées par les malades, ou ont été avortées. Pour les travailleurs en activité, elles se sont effectivement arrêtées précocement, avec le refus des médecins du travail de poursuivre la procédure, privilégiant alors le placement des travailleurs malades en arrêt maladie.

-Les démarches de reconnaissance sont également complexes pour des travailleurs retraités qui sont d'anciens ouvriers non déclarés.

-Par ailleurs, des documents administratifs et médicaux peuvent être perdus par les travailleurs résidant dans des habitations précaires, a fortiori en cas de cyclones.

-La connaissance par les travailleurs des procédures de reconnaissance en MP est limitée.

-Il existe une difficulté structurelle pour ces travailleurs/euses agricoles à parler de la maladie en général. Le terme de cancer relève notamment d'un tabou.

-Les cancers ont du mal à être traités en territoires ultra-marins où les protocoles de soin ne sont forcément adaptés. Par conséquent, les malades sont contraints de venir se faire soigner en métropole. Cependant, le manque de ressources financières limite la possibilité d'un tel déplacement. Une cagnotte privée a notamment été mise en place pour pallier cette situation.

-De manière générale, la population des ouvriers/ères agricoles reste une population marginalisée.

-La plupart des ouvriers/ères agricoles sont non déclarés par leurs employeurs.

-La persistance des rapports de domination entre propriétaires békés et ouvriers dans une ère post-esclavagiste et post-coloniale participe aussi d'une situation sanitaire alarmante.

3) *Avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition (données qualitatives et/ou quantitatives tels que des niveaux, durées, intensités ou fréquences d'exposition) aux pesticides, dont le chlordécone, des victimes atteintes de cancer de la prostate : secteurs d'activité concernés, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ? Plus globalement, avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition aux pesticides dont le chlordécone : secteurs d'activité, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ?*

La diversité en âge et genre des populations exposées aux pesticides, des formes, voies et lieux d'exposition, est palpable.

-Différents types de populations agricoles ont été exposées aux pesticides. Certains ouvriers ont commencé très jeunes dans les années 1960 à travailler dans les bananeraies. Les enfants ont pu être mobilisés pour ramasser des charançons. Les parents ont dû faire appel à leurs enfants pour venir à bout du travail qui était demandé. Des femmes enceintes ont également travaillé dans les plantations et ont été exposées aux pesticides.

-Entre les années 1960 et 1993, les ouvriers/ères agricoles rencontrés par le COAADEP ont été exposés aux pesticides avec intoxications chroniques ou aiguës, en travaillant dans les terres et plantations. Ils ont également été exposés *via* les épandages aériens qui ont eu cours jusqu'en 2014 en Guadeloupe et Martinique. A l'exception d'un conducteur d'engins, les ouvriers/ères rencontrés *via* l'enquête du COAADEP ont travaillé sur les terres et plantations pendant des épandages aériens ou juste après (avec phénomène de sudation des plantations avec la chaleur). Les ouvriers/ères agricoles sont également exposés aux pesticides quand ils travaillent dans les hangars de stockage de bananes, où des fongicides sont pulvérisés, en milieu semi-clos, sur les récoltes.

-Les expositions aux pesticides s'avèrent continues et quotidiennes. La persistance des pesticides sur les mains conduit à l'exposition des travailleurs pendant des temps « hors travail », comme les repas. En plus du lieu de travail, les habitations sont souvent proches des terres et plantations, conduisant à des expositions se prolongeant au domicile. Cette contiguïté lieu de travail/habitat s'inscrit dans des schémas d'organisation esclavagiste et coloniale qui ont marqué l'histoire des Antilles françaises. Elle fait aussi écho au caractère exigu du territoire de la Martinique.

-Les voies d'exposition aux pesticides sont d'ordre cutané ou pulmonaire. Eau, y compris les cours traversant les habitations, air et sols en sont des vecteurs.

-Le port d'équipements de protection individuels (EPI) est récent, datant de la fin des années 1990. Avant cela, les employeurs demandaient aux ouvriers/ères d'acheter leurs EPI. Si les travailleurs agricoles refusaient de travailler sans protection, ils prenaient le risque de perdre leur travail. La situation de précarité qu'ils connaissaient - et connaissent encore - ne permettait pas de prendre ce risque.

-Cependant, les EPI récemment adoptés restent inadaptés au climat tropical et manquent de résistance. Ils peuvent également véhiculer des odeurs persistantes de pesticides. Les travailleurs exposés aux fongicides dans les hangars de stockage de bananes disposent uniquement de gants et, depuis la crise de la Covid-19, d'un masque.

Informations et remarques complémentaires du COAADEP

Le COAEP souhaite alerter quant aux autres maladies associables aux pesticides autres que le cancer de la prostate, et sur le besoin d'explicitier l'exposition à la chlordécone (CLD) pouvant conduire à l'apparition de ces différentes maladies.

Ainsi, les hémopathies malignes objets du tableau de maladie professionnelle n°59 sont associés aux pesticides organochlorés et organophosphorés mais sans que la chlordécone soit expressément citée. Cette situation de non explicitation concerne également :

-le cancer du foie, organe qui stocke la CLD ;

-le cancer du rein

-les maladies thyroïdiennes alors que la CDL peut être perturbateur endocrinien, notamment pour les femmes mais pas uniquement ;

-les maladies et troubles (mémoire, développement neurologique chez les enfants des travailleurs de la banane) consécutifs à la neurotoxicité de la CDL.

Annexe 23 : Audition Phyto-Victimes le 24 novembre 2020 par conférence Skype

Présents :

-Auditionnés : Antoine Lambert (agriculteur, pdt de Phyto-Victimes [PV]) ; Claire Bourasseau (responsable du service victimes de PV - aide et accompagnement pour les demandes de reconnaissance en MP ; base de données (BDD) des victimes des pesticides ; communication)

-Expert du GT MP : Giovanni Prete

-ANSES: Alexandra Papadopoulou, Miora Andrianjafimasy, Fanny Debil

• Données de contexte

Sur l'association PV :

- Elle existe depuis une dizaine d'années
- Elle accueille des victimes des pesticides s'adressant à l'association sur une base volontaire, en demande d'aide, en particulier quand il n'existe pas de TMP pour leur maladie
- Leurs données restent assez lacunaires – leur réinformatisation est en projet
- Depuis novembre 2020, l'association travaille sur une BDD nationale recensant les victimes des pesticides

Sur le cancer de la prostate :

Il existe un décalage entre l'information fournie par la MSA et la publicité de la maladie de Parkinson et des hémopathies (tableaux de maladies professionnelles –TMP– 58 et 59) liées aux pesticides, et celles accordées au cancer de la prostate.

✓ Questions adressées à PV

- 4) *Avez-vous, au regard de vos activités, des données permettant de contribuer à évaluer le nombre de victimes concernées ? Accompagnez-vous des personnes atteintes de cancers de la prostate dont on peut penser que la maladie est liée à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ? Si oui, combien ? Parmi les personnes que vous accompagnez, combien de personnes ont fait des démarches de reconnaissance en maladie professionnelle ? Combien n'ont pas fait de telles démarches ?*

-PV recense 25 dossiers de demande de reconnaissance en MP concernant le cancer de la prostate associé à une exposition aux pesticides, avec parfois une double pathologie : maladie de Parkinson, leucémie

-10 des 25 demandeurs sont décédés, et les ayant droits ne poursuivent pas nécessairement les demandes de reconnaissance

-Entre 2018 et 2020, 4 demandes de reconnaissance ont été faites. 1 dossier, mal suivi, a été refusé, 3 ont été acceptées. Ces reconnaissances ont été validées en C2RMP. Prochainement, un salarié viticole va lancer sa démarche de demande de reconnaissance.

-Ces demandes de reconnaissance sont faites en majorité par des professionnels du monde agricole. Des agents d'espaces verts et un aide chimiste dans une entreprise ont également fait des demandes.

-Les parcours de ces demandeurs sont assez différents. Il existe des demandeurs avec des antécédents familiaux (un homme atteint jeune d'un cancer de la prostate, dont les père et grand-père ont également été malades). Les activités professionnelles peuvent relever de la polyculture.

✓ *Activité PV*

-PV accompagne les victimes et aborde les dossiers de demande de reconnaissance, en étudiant les parcours professionnels et médicaux. Elle a également recours à un avocat. Néanmoins, au vu du temps, des moyens et des effectifs de PV, il est difficile d'analyser tous les parcours professionnels et de vérifier les expositions aux pesticides.

-Des échanges viennent d'être lancés entre PV et les territoires ultra-marins, comme avec des associations de patients (par exemple France Parkinson, France leucémie espoir), notamment pour recueillir des informations sur les conditions des malades. Ces associations peuvent possiblement accueillir des patients ayant été exposés aux pesticides.

5) *Identifiez-vous, au regard de vos activités, des obstacles à la déclaration et à la reconnaissance en maladie professionnelle qui seraient plus spécifiques aux victimes malades suite à une exposition aux pesticides (dont le chlordécone) ou atteintes de cancer de la prostate ?*

Les obstacles à la reconnaissance sont nombreux.

✓ **Le statut des travailleurs malades associé à la difficulté et au non-souhait d'établir un lien entre l'exposition et la maladie**

-Un exploitant agricole aura, *a priori*, moins de difficulté à s'engager dans une démarche de demande de reconnaissance qu'un salarié. Pour ce dernier, a fortiori si saisonnier, il est effectivement difficile de retracer l'ensemble de ses activités et les substances (type, nombre de substances, fréquence d'usage) associées. Il n'est pas forcément soutenu dans cette démarche par l'exploitant qui l'emploie.

-Par ailleurs, considérant que le cancer de la prostate est un cancer fréquent, que le cancer l'est également de manière générale, l'origine de la maladie n'est pas nécessairement questionnée par les malades.

-En plus de la difficulté à établir un lien entre une maladie et une exposition aux pesticides, la question du souhait à établir ce lien se pose également. Il existe une forme de « tabou » à se dire malade pour les travailleurs agricoles. Ce tabou est particulièrement aigu dans le cadre du cancer de la prostate, touchant à l'intimité masculine.

✓ **Le système de reconnaissance en MP et ses acteurs**

-Le corps médical peut volontairement ou involontairement limiter les démarches de demande de déclaration et de reconnaissance en MP. Les médecins ne posent pas forcément la question du lien entre la maladie et une exposition professionnelle. Le certificat médical n'engage toutefois pas le médecin sur cette question. Il existe également une méconnaissance plus large des effets des expositions professionnelles par la médecine générale. Par ailleurs, le cloisonnement entre médecine générale et médecine du travail alimente cette méconnaissance et fait également obstacle aux démarches de déclaration et reconnaissance en MP. On relève également des situations de refus de

médecins de s'engager dans ces démarches. La production de certificat médical n'est pas évidente, et cette non-évidence ne concerne pas uniquement les expositions aux pesticides.

-Des organismes de sécurité sociale peuvent indiquer aux demandeurs au début de leurs démarches que le lien entre l'exposition et la maladie les concernant n'est pas établi et que leurs dossiers seront refusés.

-Les syndicats agricoles s'emparent peu de la problématique de la santé au travail, et notamment des effets des expositions aux pesticides. Sans faire de blocages, le syndicat majoritaire n'est pas proactif sur ces enjeux.

-Le manque de coordination entre les différents acteurs et dispositifs constitue un problème central pour la reconnaissance en MP.

✓ **Les conséquences sur les malades**

-Les malades sont souvent seuls et peu au fait des codes et logiques du système de reconnaissance en MP, rendant l'engagement dans les procédures de déclaration et de reconnaissance difficiles et décourageantes.

-L'instruction d'une demande de reconnaissance peut durer 10 ans, et l'indemnisation in fine n'est pas conséquente ou inexistante pour les victimes décédées sans ayants-droit. Cette situation, incitant peu les malades à engager des démarches, est également connue des familles et ayants droit.

-Une demande de reconnaissance faite dans le cadre des TMP a plus de chances d'aboutir qu'une demande hors TMP, mais ce n'est pas une nécessité.

- 6) *Avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition (données qualitatives et/ou quantitatives tels que des niveaux, durées, intensités ou fréquences d'exposition) aux pesticides, dont le chlordécone, des victimes atteintes de cancer de la prostate : secteurs d'activité concernés, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ? Plus globalement, avez-vous, dans le cadre de vos activités, pu faire des observations ou collecter des données qui permettent de mieux caractériser les situations d'exposition aux pesticides dont le chlordécone : secteurs d'activité, conditions de travail et d'emploi et évolutions de ces conditions dans le temps ; en particulier modalités d'exposition directes ou indirectes aux pesticides en situation réelle ?*

-Il est particulièrement difficile de caractériser les situations d'expositions pour un ensemble de travaux exposants très variés en milieu agricole, allant du traitement de la culture en tant que tel, de son entretien et du retour sur des cultures traitées, jusqu'à la récolte ou manipulation des cultures traitées.

-La difficulté à retracer les expositions est structurelle en milieu agricole, et ne concerne pas uniquement les expositions aux pesticides.

-Des travailleurs para-agricoles et des travailleurs du régime général peuvent être exposés aux pesticides. Ils restent pourtant peu sensibilisés sur les expositions aux pesticides, et n'ont pas forcément connaissance des substances utilisées.

-Par exemple, des réparateurs de machine de pulvérisation ou de cuves peuvent s'exposer à des dangers sans en avoir conscience, souvent sans protection ou avec une protection inadéquate. Parmi les professions concernées par des expositions aux pesticides, on peut également citer :

- les dockers – pouvant notamment se charger de l'ouverture de containers
- les travailleurs de la dératisation et désinfection
- les agents des espaces verts
- les agents de voirie et de la SNCF
- les agents d'entretien des golfs, hippodromes, terrains de foot
- le personnel naviguant (pulvérisation dans les avions)
- les travailleurs de l'entreposage en coopérative et négoce privé pour le secteur agricole, sur des sites manquant d'aération
- les agents technico-commerciaux de pesticides coopérative et négoce privé, transportant des cartons de pesticides - la ventilation des véhicules est récente et date de 10 ans environ
- Les échappées d'odeurs et la matière passant au travers de bidons relèvent de questions à soulever.
- Ces différentes professions exposées aux pesticides ne sont pas abordées dans la littérature scientifique. Elles échappent aux dispositifs d'action publique et ne sont pas les cibles de la communication sur la prévention des expositions aux pesticides, le plus souvent ramenées au milieu agricole.

Annexe 24 : Audition GISCOP 84 le 18 décembre 2020 par conférence Skype

Présents

GISCOP 84 : Annie Thébaud-Mony ; Moritz Hunsmann

GT MP : Véronique Daubas-Letourneux

ANSES : Alexandra Papadopoulou ; Miora Andrianjafimasy ; Fanny Debil

(Voir aussi Présentation PPT préparée par le GISCOP 84)

Les éléments en italique ont été ajoutés par le GISCOP 84 à la suite de l'envoi du CR par l'Anses.

1. Contexte et objectifs du GISCOP 84

- Le GISCOP 84 a été officiellement fondé en 2019 ; *la cohorte que fait vivre l'équipe existe depuis 2017. La zone de recrutement des patients s'étend sur la région d'Avignon, tout le département du Vaucluse, ainsi que les zones limitrophes des départements voisins (surtout Gard, Bouches du Rhône et Drôme).* Ce territoire de la basse vallée du Rhône correspond à une zone à forte utilisation de pesticides, où différentes alertes quant à des cas de cancer agressif (hémopathies) à l'incidence croissante et survenant chez des populations jeunes ont été lancées par des médecins hospitaliers.
- Son équipe est pluridisciplinaire et regroupe des médecins, personnels de santé, chercheurs *en sciences sociales, santé publique et sciences expérimentales, ainsi que des professionnels de l'action sanitaire et sociale. Son collectif pluridisciplinaire d'experts est composé de 18 membres (médecins du travail, toxicologues, ingénieurs de prévention, ergonomes, directrice du travail, sociologues, biologistes, chimistes, travailleurs experts, etc.).*
- Il vise à améliorer les connaissances sur les expositions professionnelles, faciliter le recours au droit à la reconnaissance en maladie professionnelle (MP), comprendre les obstacles à cette reconnaissance et documenter les inégalités d'accès au droit, améliorer la prévention des expositions professionnelles *sur la base de la connaissance des activités de travail exposantes.*
- Les hémopathies malignes relèvent de problématiques d'intérêt car non liées à des facteurs comportementaux, mais environnementaux et toxiques, et font l'objet d'une sous-reconnaissance plus importante encore que d'autres types de cancer.
- Il manque encore des connaissances sur les activités *de travail* réelles exposantes y compris à des cancérogènes connus

2. Démarches du travail du GISCOP 84

-L'organisation du travail du GISCOP 84 se fait en 5 étapes successives :

- ✓ *Recrutement systématique des malades atteints de lymphome non-Hodgkinien ou de myélome multiple sans prise en compte a priori de l'exposition professionnelle comme critère d'inclusion dans la cohorte*
- ✓ *entretiens des malades avec les chercheurs en sciences sociales : étude des parcours professionnels et personnels, de l'organisation et des conditions de travail – description fine des activités réelles de travail, poste par poste.*
- ✓ *expertise par un collectif multidisciplinaire : identification, caractérisation et semi-quantification (probabilité, fréquence, pics, intensité, durée) des expositions par poste de travail et par substances cancérogènes reconnues (CIRC, UE) ; production d'un avis d'orientation sur l'entrée dans les démarches de reconnaissance en MP*
- ✓ *accompagnement et suivi des patients ayant souhaité faire une déclaration de MP par des assistances sociales hospitalières et une chargée de suivi des démarches et éventuels contentieux ; étude des obstacles d'accès au droit >>> Il est actuellement trop tôt pour l'issue des démarches engagées par les patients concernés de la cohorte*
- ✓ *restitution des résultats aux acteurs de prévention, dans des démarches de recherche-action – en cours d'élaboration – dont l'objectif est d'aider les acteurs de la prévention tout en analysant*

les obstacles et leviers d'action de la prévention des cancers professionnels (anticiper sur les cancers du futur).

- Le recueil d'information se fait à l'interface entre la mémoire des patients, les connaissances/expériences des membres du collectif d'experts et – *pour les expositions aux pesticides sur des postes agricoles* – les données des matrices culture/exposition PESTIMAT et MATPHYTO (*dernier point en cours*)

-Approches clés d'analyse :

- ✓ vie entière, co-expositions (expositions simultanées) et poly-expositions (expositions cumulées), y compris à faibles doses
- ✓ travail réel
- ✓ inclusion des travailleurs agricoles de statuts divers (permanents, saisonniers, non déclarés, familiaux etc.)
- ✓ questionnement sur *l'insertion* du travail agricole dans les trajectoires professionnelles
- ✓ prisme de la transition vers l'agriculture de prestation de service (avec nouvelles divisions du travail et des risques, poly-expositions associées à la précarisation).

- Il faudrait interroger les données de la cohorte pour vérifier l'existence de deux cas de cancer de la prostate (*les équipes médicales ont été interrogées sur ce point, au vu de leur charge de travail, ils fourniront une réponse ultérieurement*).

3. Données issues de la cohorte du GISCOP 84

-La cohorte s'est constituée par le recrutement de malades atteints de lymphome non hodgkinien depuis 2017, auxquels se sont ajoutés les malades atteints de myélome multiple depuis 2019

- 258 patients ont été recensés au 30/11/2010, avec 42% de femmes, 58% d'hommes

- La majorité (70%) des patients sont retraités *au moment du diagnostic, ce qui permet la reconstitution de parcours professionnels complets.*

3.1. Expositions

• L'enjeu des poly-expositions

- Sur les 154 malades de la cohorte *dont le parcours a déjà été expertisé (à la mi-2020)*, 71% ont été exposés à 3 cancérogènes ou plus *au cours de leur carrière*

- Parmi les substances les plus couramment recensées sont retrouvés les pesticides, benzène, HAP, silice, solvants chlorés, *amiante etc.*

• Inégalités d'exposition

Les patients sont majoritairement des ouvriers de différents secteurs (agriculture, BTP, nettoyage, métallurgie...), aux parcours pluriels, précaires, ayant peu bénéficié d'avancements (*très peu de parcours avec mobilité sociale ascendante*).

• Expositions aux pesticides

- 97 patients (soit 63%) de la cohorte ont été exposés aux pesticides *dans le cadre de leur travail*

- Les malades ayant été exposés aux pesticides ne sont pas tous des travailleurs agricoles. *Ainsi, parmi ces 97 patients, 40 ont subi au moins une exposition dans la cadre d'un travail non agricole (exposition(s) qui peuvent s'ajouter à des expositions sur des postes agricoles). Ces expositions hors travail agricole sont notamment en lien avec des activités para-agricoles (distribution, conditionnement...), le traitement du bois, le contact avec des textiles traités, le paysagisme, le transport/logistique, ou l'emploi d'huiles essentielles*

- 76 des 154 patients (49%) *dont le parcours a été expertisé ont eu au moins une période de travail agricole au cours de leur carrière.*

-Mais seuls 4% d'entre eux ont une carrière exclusivement agricole ; *33% d'entre eux ont travaillé dans l'agriculture pendant 5 ans ou plus ; les autres 63% ont eu des périodes de travail agricole relativement courtes (durée cumulée de moins de 5 ans).* En effet, dans les *parcours des patients*, le travail agricole est le plus souvent intermittent, ce qui favorise la poly-exposition (*intermittence d'un travail agricole et dans le BTP par exemple*).

- L'entrée dans le travail agricole se fait jeune (*pour la moitié des patients avant 17 ans*), sa sortie également (*âge moyen de sortie définitive du secteur : 29 ans*).

- 40% des patients exposés aux pesticides *sur un/des poste(s) de travail agricole ont subi une co-exposition (simultanée) à un ou plusieurs autres cancérogène(s) sur au moins un de ces postes de travail dans l'agriculture (co-expositions les plus fréquentes : agents infectieux, formol, HAP, benzène).*

3.2. Démarches de demandes de reconnaissance en MP

- La démarche de demande de reconnaissance en MP n'est pas un « moment », mais un processus, cf thèse d'A. Marchand.

-75 patients de la cohorte (soit 49%) ont été orientés vers des démarches de reconnaissance par le collectif d'experts du GIS COP 84

-seulement 6 demandes peuvent entrer dans le système des TMP (le TMP n°59 du régime agricole >> lymphome non hodgkinien)

- *Échantillon 2017-2018 : des 60 patients avec une exposition professionnelle aux pesticides, 34 patients (57%) ont été orientés vers des démarches de demandes de reconnaissance en MP, dont 71% hors TMP (alinéa 7), 12% dans le cadre du TMP 59, 14% dans le cadre de l'alinéa 6 du TMP 59.*

- Les avis d'orientation du collectif d'experts sont basés sur la connaissance des *expositions dans le contexte des postes de travail occupés tout au long du parcours*, mais aussi l'état et l'âge de la personne malade, la présence d'ayants-droits ou non, et enfin la connaissance *des blocages possibles dans le déroulement de la procédure de reconnaissance*. Ces avis ne sont pas porteurs de décision, laquelle est laissée aux patients aidés par des assistantes sociales.

- Le collectif d'experts a également en tête les possibles remises en question du lien entre maladie et exposition professionnelle par les médecins des CRRMP.

Le possible frein à la signature des certificats médicaux initiaux (CMI) *par les médecins a pu être levé par la collaboration étroite entre médecins du service en Oncologie hématologique et chercheurs, au sein du GIS COP 84. En effet, sur la base des éléments fournis par le collectif d'experts et l'équipe de recherche les médecins établissent systématiquement le CMI.*

3.3. Ecueils et limites de la reconnaissance en MP

-Le cadre juridique de la reconnaissance en MP n'est pas en adéquation avec les situations réelles de travail, notamment de poly-expositions. *Pourquoi un tableau pesticides – LNH n'a-t-il pas été créé dans le régime général en même temps que dans le régime agricole, comme ce fut le cas pour le tableau COVID 19 ?*

-*le tableau MP 59 apparaît d'emblé très restrictif, en particulier sur la durée d'exposition mais aussi concernant le délai de prise en charge qui ne prend pas en compte un temps de latence entre exposition et survenue de la maladie qui peut être particulièrement long.*

-Dans le cadre de demandes de reconnaissance faite au titre de l'alinéa 7, *les décisions de refus remettent en cause les connaissances acquises sur les liens entre exposition et LNH, parfois seulement du fait de la sortie du régime agricole ou l'appartenance à d'autres régimes de protection sociale pour certains malades.*

-Des inégalités et diversité de procédures existent entre les régimes, entre les travailleurs au statut particulier (non déclaré, aidants familiaux, conjoints...)

-Les procédures restent complexes ; les formulaires de déclaration peu compréhensibles.

-*L'actuelle dématérialisation de la procédure de MP depuis la déclaration jusqu'à l'indemnisation constitue un autre facteur de rupture d'égalité dans l'accès aux droits, entre ceux qui ont l'accès matériel, mais aussi culturel, à l'informatique versus ceux qui n'y ont pas accès. Même accompagnées, nombreux sont les malades ouvriers du secteur industriel ou de l'agriculture qui ne parviennent pas à comprendre les exigences de la caisse en charge de leur dossier et souhaitent même renoncer à aller au bout.*

-Des expertises médicales ultérieures pour fixer le taux d'incapacité permanente prévisible peuvent être à charge des malades

-*si la reconstitution fine des parcours professionnels permet de replacer les activités de travail exposant aux pesticides en regard des cultures et types de traitements par périodes, en s'appuyant quand les patients les ont gardés sur les cahiers de traitement, en revanche il n'existe plus d'outils et de démarches de traçabilité coordonnées par la MSA ou les médecins.*

4. Autres points abordés

-Le risque de la saisine cancer de la prostate/pesticides est d'exclure d'autres types de cancer de l'éventuel TMP qui serait créé par la suite.

-La poly-exposition est omniprésente dans les parcours professionnels des patients, mais l'absence d'études toxicologiques et épidémiologiques sur les (poly)expositions en situation réelle de travail est problématique, tant pour la réparation que pour la prévention.

-On sait que le cancer n'obéit pas au modèle classique « une cause=un effet ». Il s'agit d'un processus et le recours éventuel à des marqueurs biologiques comporte d'importante limite liée à la complexité même du processus de cancérogénèse.

-Autre acteur de terrain pertinent : l'association de médecins traitants contre les pesticides.

Annexe 25 : argumentaire Pr. Olivier Cussenot**ARGUMENTAIRE****« MISCLASSIFICATION RELATED TO SELECTION'S GROUPS IN PROSTATE CANCER STUDIES »**Olivier Cussenot¹; Gaelle Fromont²

1 Groupe Recherche clinique Onco-Urologie prédictive Sorbonne Université

2 Inserm UMR 1069 - Équipe Nutrition, Croissance et Cancer

Dans les études cas-témoins ou de cohorte une classification erronée du groupe évalué et du groupe contrôle peut entraîner une interprétation biaisée des associations entre les facteurs de risque potentiels et la maladie (Figure N°1). Dans les études sur le cancer de la prostate cette classification erronée apparaît si le facteur de risque étudié influence par exemple le taux de PSA, si celui-ci est utilisé pour stratifier le risque. La direction de l'association entre l'exposition et le cancer s'inverse lorsque la sensibilité du test (PSA) dans le groupe exposé est plus grande que dans le groupe non exposé.

Cette erreur de classification peut changer à la fois l'ampleur et la direction d'une association (modélisation Figure N°2 et 3). Elle a été démontrée dans des données réelles [Gilbert R], suggérant la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats dès lors qu'un facteur d'exposition modifie le paramètre utilisé pour la classification du groupe étudié et du groupe de référence. Ceci a été illustré, entre autres, par les études de prévention utilisant le finastéride [Thompson IM et al]. Le finasteride a un effet anti androgène comme les perturbateurs endocriniens estrogéniques et baisse le taux de PSA. Cet effet biologique entraîne « paradoxalement » une augmentation de la détection de la maladie ou des formes les plus évolutives par le test PSA (sensibilité plus élevée du test de PSA pour détecter la maladie et ses formes graves dans le groupe exposé). Le finastéride améliore les performances du test PSA car il abaisse moins le taux de PSA si un cancer est présent et ce d'autant plus que le cancer est agressif. Un homme avec un PSA au-dessus du seuil qui indique les biopsies est plus susceptible d'avoir un cancer de la prostate dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé. Ainsi le test PSA a une meilleure performance pour identifier des hommes avec le cancer de la prostate dans le groupe de finasteride. De même, en termes pronostique, un homme avec un cancer de la prostate classé à faible risque évolutif avec une classification de risque (déterminant le type de traitement) est plus susceptible d'avoir un cancer de la prostate agressif (récidive après traitement par exemple) dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé. En effet le finasteride entraîne un enrichissement relatif (suppression d'un certain nombre de cas à bon pronostic) en cas de mauvais pronostic dans le groupe exposé. Ainsi le taux de faux positifs (pour la prédiction du risque de récurrence) dans le groupe exposé est supérieur à celui des non exposés.

Les résultats des études : *“Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. L. Multigner et al J Clin Oncol. 2010 »* et *« Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies) Brureau L. Int J Cancer. 2020 »* sont à discuter dans ce contexte car les critères de sélection des patients exposent à un biais de classification. En effet, la chlordecone de par son effet biologique oestrogéno-mimétique/antiandrogène diminue l'expression du PSA ou entraîne un enrichissement relatif (suppression d'un certain nombre de cas à bon pronostic) en cas de mauvais pronostic dans le groupe exposé. La classification des témoins (ou cas référents) pour le diagnostic (ou le pronostic) des cas (ou des cas agressifs) est par conséquent différentes chez les sujets exposés que chez les non exposés. L'analyse en inférence causale des données expérimentales issues du réseau ReSCaP- Cancéropôle Grand Ouest (coordonné par Pr G. Fromont) sont faveur d'un effet de la chlordecone, proche de celui du finastéride (baisse du PSA, enrichissement histopathologique en score de Gleason plus élevé). Figure N°4 et 5.

Figure N°1 : La probabilité *a posteriori* d'avoir un cancer si le test est positif, augmente si la prévalence augmente (effet causal du facteur de risque sur la maladie) ou si les performances du test augmentent (pas d'effet causal du facteur de risque sur la maladie, mais effet sur les performances du test).

$$P(M|T+) = [Prevalence \times Se] / [Se \times (1-Prevalence) + (1-Sp)]$$

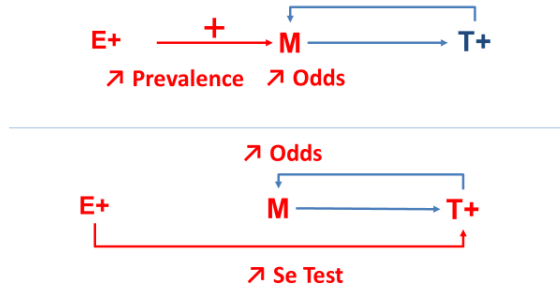


Figure N°2 : Si l'on illustre cet effet dans un modèle bayésien, on peut voir que l'impact d'un facteur d'exposition qui module les performances du taux de PSA (Se 90% dans le groupe exposé et 70% dans le groupe non exposé), sans effet direct (causal) sur la maladie, change les probabilités de maladie de 42% à 62%.

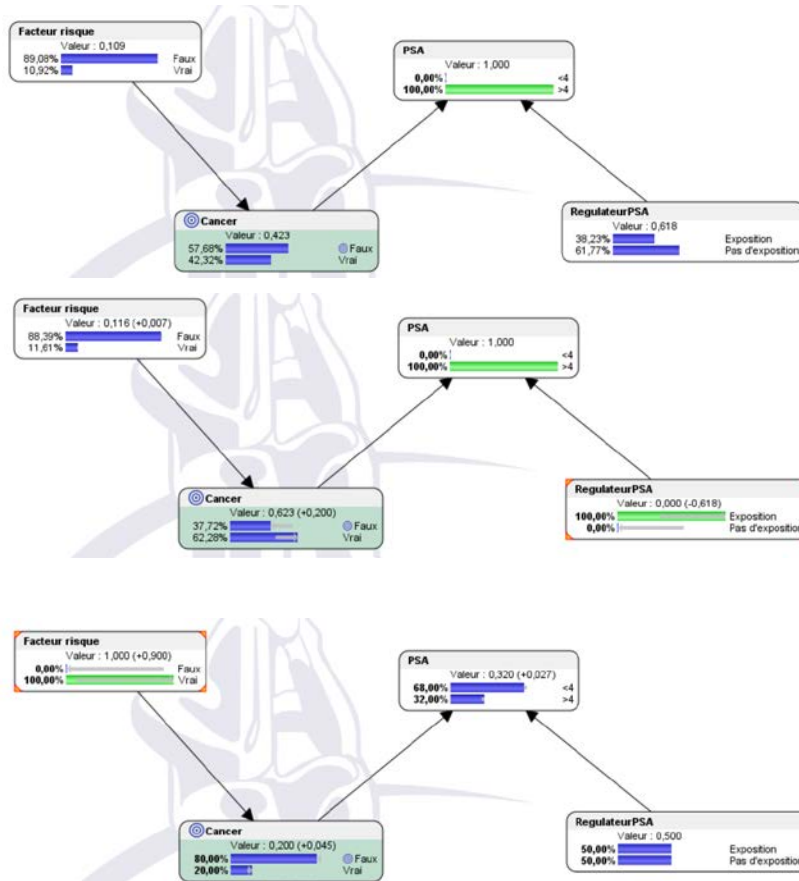


Figure N°3 :

Illustration de l'effet paradoxal (« type Will Rogers ») d'une classification pronostique dépendante d'un supposé facteur de risque étudié (ex : perturbateur endocrinien antiandrogène) qui modifie les critères de la classification. L'observation globale ((inférence statistique) conduit à conclure que le finastéride est un facteur de mauvais pronostic (A : augmentation du % de taux de récurrence >50%) alors que l'effet direct (inférence causale ; *Bareinboim E, Pearl J Proc Natl Acad Sci U S A. 2016*) sur le pronostic est favorable (B-diminution du % de taux de récurrence >50%).

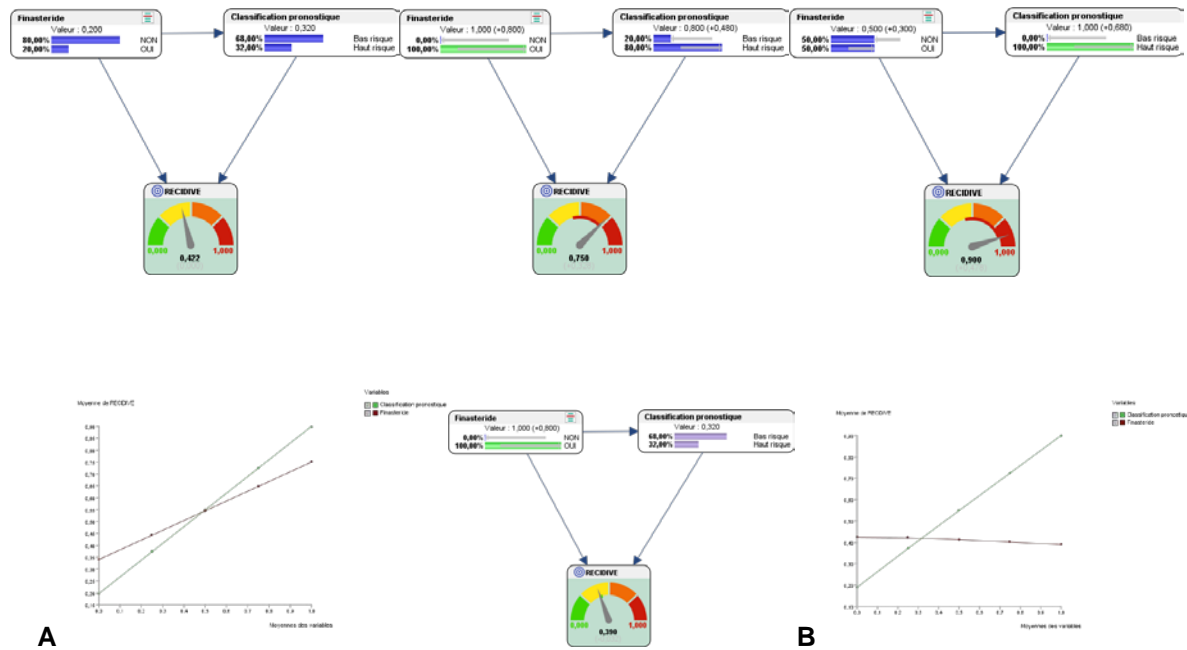


Figure N°4 : Effets directs (analyse de la valeur moyenne basée sur l'entropie croisée en maintenant fixe les distributions de probabilité de toutes les variables) standardisés (normalisation de l'effet en prenant en compte le rapport entre l'écart type de la variable et celui de la cible) sur le taux de PSA des variables suivantes : Agressivité du cancer, âge, indice de masse corporelle (IMC) taux de Chlordecone et de Mirex dans la graisse Le taux de PSA est corrélé positive à l'agressivité (histologique) et à l'âge et négativement à l'IMC, et aux taux de Chlordécone et de Mirex. (Analyse de données issues du réseau ReSCaP- Cancéropôle Grand Ouest coordonné par Pr G. Fromont).

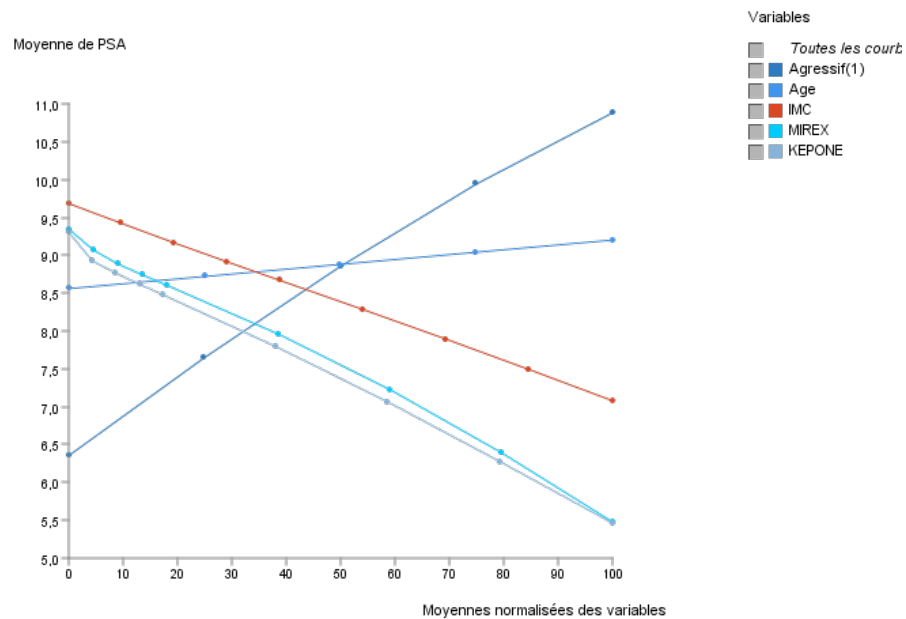
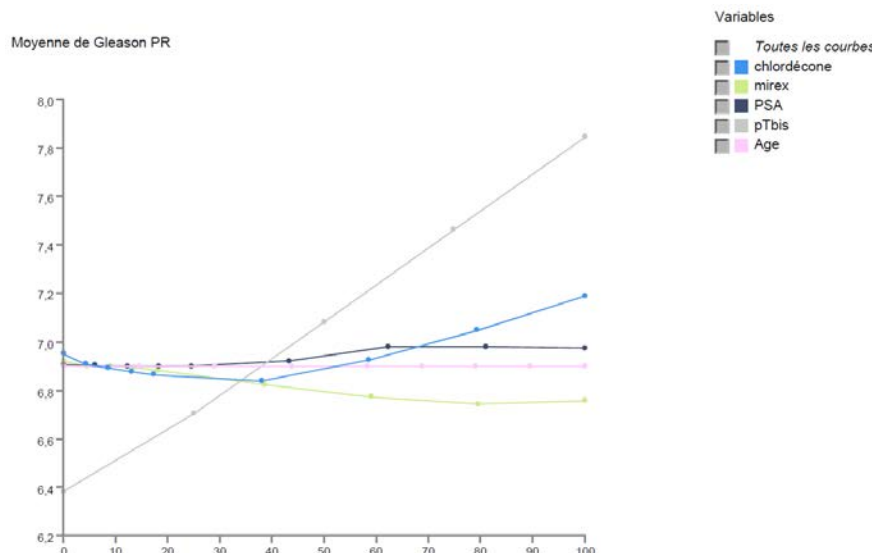


Figure N°5 : Effets directs (analyse de la valeur moyenne basée sur l'entropie croisée en maintenant fixe les distributions de probabilité de toutes les variables) standardisés (normalisation de l'effet en prenant en compte le rapport entre l'écart type de la variable et celui de la cible) sur le Score de Gleason des variables suivantes : âge, taux de PSA, stade pathologique (pTbis), taux de Chlordecone et de Mirex dans la graisse. Le score de Gleason est corrélé positive stade pathologique (pTbis) et aux taux de Chlordécone. (Analyse de données issues du réseau *ReSCaP- Cancéropôle Grand Ouest* coordonné par Pr G. Fromont).



Références :

- Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, Lucia MS, Parnes HL, Coltman CA Jr. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Aug 16;98(16):1128-33.
- Gilbert R, Martin RM, Donovan J, Lane JA, Hamdy F, Neal DE, Metcalfe C. Misclassification of outcome in case-control studies: Methods for sensitivity analysis. *Stat Methods Med Res.* 2016 Oct;25(5):2377-2393.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3457-62.
- Brureau L, Emeville E, Helissey C, Thome JP, Multigner L, Blanchet P. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Int J Cancer.* 2020 Feb 1;146(3):657-663.
- Bareinboim E, Pearl J. Causal inference and the data-fusion problem. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Jul 5;113(27):7345-52.

Annexe 26 : Réponse à l'argumentaire intitulé : « *Misclassifications related to selection's groups in prostate cancer studies* »**Luc MULTIGNER**

Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Rennes, France.

Pascal BLANCHET

Univ Antilles, CHU Guadeloupe, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Pointe-à-Pitre, France.

10 décembre 2020

Contexte

Nous avons reçu de l'Anses le 3 décembre 2020 un argumentaire non daté intitulé « *missclassifications related to selection's groupes in prostate cancer studies* » rédigé par le Pr Olivier Cussenot et le Pr Gaëlle Fromont. Les auteurs de l'argumentaire soulèvent dans ce texte la possibilité d'un biais majeur de sélection des groupes de sujets inclus dans les études épidémiologiques visant à étudier, parmi la population Antillaise, l'association entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. L'existence d'un tel biais de sélection serait de nature à invalider les conclusions rapportées dans ces études. Un argumentaire est développé à l'appui de cette hypothèse.

Synthèse de l'argumentaire

L'argumentaire développé pour étayer l'hypothèse d'un biais de sélection s'appuie dans un premier temps sur les observations bien connues par ailleurs comme quoi l'administration régulière de Finastéride⁸⁴, un inhibiteur puissant de la 5 alpha-réductase (5 α R), entraîne une diminution, pouvant aller jusqu'à 50 %, de la production et sécrétion plasmatique de PSA. Cela peut porter à conséquence s'agissant de l'utilisation du dosage du PSA dans le cadre du diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate. En effet, l'administration de Finastéride réduit les valeurs seuils (ou repères) qui peuvent déclencher, en fonction de l'âge, la réalisation de biopsies prostatiques nécessaires à la confirmation histologique d'un cancer de la prostate. C'est ainsi que chez les sujets traités par Finastéride il est recommandé de réduire de moitié les valeurs seuils de PSA. Si une telle recommandation n'est pas appliquée par le médecin, on augmente le risque de ne pas diagnostiquer la maladie alors qu'elle est réellement présente, voir même d'augmenter le risque de diagnostiquer tardivement la maladie et ainsi augmenter la proportion de formes avancées (ou agressives).

L'argumentaire est ensuite développé sur la base de deux prémisses. La première affirme, sans aucun élément justificatif ou référence bibliographique à l'appui, que le chlordécone (œstrogénomimétique reconnu) présenterait des propriétés anti-androgéniques à l'image du Finastéride. La seconde présuppose que l'exposition au chlordécone entraînerait une diminution de la sécrétion de PSA de par ses propriétés anti-androgéniques. De ce fait, la possibilité d'un moindre diagnostic de la maladie chez les sujets exposés au chlordécone constituerait un biais majeur de sélection en fonction de l'exposition. Dans le cas d'une étude cas-témoins, l'existence d'un tel biais différentiel serait de nature à invalider toute conclusion. A l'appui de cette prémisse, les auteurs analysent un jeu de données provenant de l'étude RESCAP.

⁸⁴ Employé par exemple dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate à la posologie habituelle de 5 mg/jour pendant au moins 6 mois.

Réfutation de l'hypothèse sous-tendue par l'argumentaire

1. Propriétés hormonales du chlordécone.

1.1. Données expérimentales :

Les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone ont été bien établies, de par ses propriétés œstrogénomimétiques *in vivo* ainsi que de par ses capacités à interagir *in vitro* avec les récepteurs nucléaires et membranaires des œstrogènes et autres systèmes de signalisation des œstrogènes, ainsi qu'à inhiber l'aromatase (Blair et al. 2000 ; Bolger et al, 1998 ; Benachour et al 2007 ; Flouriot et al, 1995 ; Hammond et al, 1079 ; Hodges et al, 2000 ; Kuiper et al, 1998 ; Lee et al, 2008 ; Lemaire et al, 2006 ; Palmiter et al, 1978 ; Petit et al, 1997 ; Ray et al, 2007 ; Schrader et al, 2000 ; Scippo et al, 2004 ; Thomas et al, 2006).

S'agissant des propriétés androgéniques ou anti-androgéniques du chlordécone, les travaux actuellement disponibles font état de sa faible capacité à interagir avec le récepteur aux androgènes (Kelce et al, 1995 ; Okubo et al, 2004 ; Schrader et al, 2000) ainsi que de sa faible capacité à inhiber la 5 α R (Kelce et al, 1995).

Tenant compte du *cross-talk* entre les voies de signalisations œstrogéniques et androgéniques on ne peut exclure la possibilité que le chlordécone puisse présenter un potentiel agoniste ou antagoniste vis-à-vis de la signalisation androgénique. Toutefois, aucune donnée dans la littérature ne permet à ce jour d'étayer cette possibilité.

1.2 Données observationnelles :

La seule étude publiée ayant étudié la relation entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les concentrations circulantes en hormones stéroïdiennes est celle d'Emeville et al (2013). Cette étude, réalisée chez 277 hommes adultes résidants en Guadeloupe et âgés entre 45 et 69 ans, montre que les concentrations plasmatiques en chlordécone ne sont pas associées à des modifications des concentrations circulantes en testostérone totale (TT) ou en dihydrotestotérone (DHT) (**Tableau I**). Cette étude s'est également intéressée à d'autres perturbateurs endocriniens. Le *p,p'* DDE, principal métabolite de l'insecticide DDT et dont l'activité anti-androgénique est bien établie (Kelce et al, 1995), a été retrouvé associé à une diminution de la concentration en DHT sans modification de la concentrations en TT (**Tableau I**). Rappelons que la transformation de la testostérone en DHT est catalysée par la 5 α R. Ces observations, tout au moins aux concentrations plasmatiques en chlordécone constatées dans la population d'étude, vont dans le sens (plausibilité biologique) des informations rapportées expérimentalement s'agissant de l'absence d'inhibition significative de la 5 α R par le chlordécone et de l'inhibition de cette même enzyme par le *p,p'* DDE.

1.3 En résumé :

La prémisse des auteurs de l'argumentaire comme quoi le chlordécone posséderait des propriétés anti-androgéniques s'avère, dans l'état actuel des connaissances, infondée. De plus, la présence d'une caractéristique œstrogénique d'un composé ne peut être automatiquement assimilée à une propriété androgénique ou anti-androgénique.

Tableau I

Relations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone ou au *p,p'* DDE et les concentrations plasmatiques en testostérone totale et dihydrotestostérone (Extrait des tableaux 1 et 3 de la publication d'Emeville et al, 2013).

	Hormone	Effectifs	β^d	IC 95% ^e
Chlordécone				
Non ajusté	Testostérone	277	0,014	-0,018 ; 0,046
Ajusté ^a			0,009	-0,025 ; 0,042
Non ajusté	Dihydrotestostérone	277	0,030	-0,016 ; 0,075
Ajusté ^b			0,027	-0,029 ; 0,061
<i>p,p'</i>-DDE				
Non ajusté	Testostérone	277	-0,010	-0,043 ; 0,023
Ajusté ^c			-0,003	-0,036 ; 0,030
Non ajusté	Dihydrotestostérone	277	-0,062	-0,109 ; -0,015
Ajusté ^d			-0,063	-0,109 ; -0,016

^a niveau scolaire atteint, saison du prélèvement sanguin, IMC ; ^b niveau scolaire atteint, tabac, saison du prélèvement sanguin, IMC ; ^c saison du prélèvement sanguin, IMC ; ^d âge, niveau scolaire atteint, saison du prélèvement sanguin, IMC. Les modalités de sélection des variables d'ajustements sont décrites dans Emeville et al (2013) ; ^e Coefficient beta de régression ; ^e Intervalle de confiance à 95%.

2. Chlordécone et PSA

2.1 Données expérimentales

Nous n'avons pas connaissance d'études expérimentales, *in vivo* ou *in vitro*, ayant étudié l'influence du chlordécone sur l'expression (transcription ou traduction) du PSA ou sur sa sécrétion dans la circulation générale.

2.2 Données observationnelles

Nous n'avons pas connaissance d'études observationnelles publiées ayant exploré la relation entre l'exposition au chlordécone et les taux circulants en PSA. Toutefois, les études clinico-épidémiologiques que nous avons conduites aux Antilles renseignent sur ces relations. Nous communiquons donc les observations non publiées suivantes.

2.2.1 Données provenant de l'étude cas-témoin KARUPROSTATE (Multigner et al, 2010 ; Emeville et al, 2015)

Cette étude visait à étudier les associations entre l'exposition au chlordécone estimée par la mesure de sa concentration plasmatique et le risque de survenue de cancer de la prostate moyennant une étude de type cas-témoins en population générale.

Les relations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les taux de PSA ont été analysées sur l'ensemble de la population d'étude, séparément chez les sujets dits témoins sans cancer de la prostate et chez les sujets dits cas dont le diagnostic de cancer de la prostate a été confirmé histologiquement ainsi que chez les cas en fonction de leur agressivité à l'occasion du diagnostic. Les critères de sélection ont été détaillés dans la publication de Multigner et al (2010). A noter que l'un des

critères d'exclusion pour l'analyse des données, autant chez les témoins que chez les cas, était d'être sous traitement par des inhibiteurs de la 5 α R⁸⁵

Les associations ont été étudiées par des modèles de régression linéaire, non-ajustés et ajustés (à l'âge et à l'indice de masse corporelle comme variables continues). Les concentrations en chlordécone en dessous de la limite analytique de détection ont été remplacées par des valeurs estimées par imputation simple. Si besoin, les variables ont été log-normalisées.

Le **tableau II** montre les coefficients de corrélation ainsi que les coefficients de régression avec leurs intervalles de confiance. Aucune association n'est observée entre les concentrations circulantes en chlordécone et les taux de PSA qu'il s'agisse de l'ensemble de la population d'étude, des sujets témoins ou des sujets cas, ainsi que chez les cas en fonction de l'agressivité de la maladie. De même, lorsque les sujets cas sont stratifiés en fonction du score de gravité de la maladie, aucune association n'est observée au sein de chaque sous-groupe. Les **figures 1 à 3** sont des représentations graphiques de la relation entre chlordécone et PSA plasmatique dans l'ensemble de la population d'étude, des témoins et des cas respectivement.

Tableau II

Relations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les concentrations plasmatiques en PSA. Analyses non publiées provenant d'une étude cas-témoins (Multigner et al, 2010).

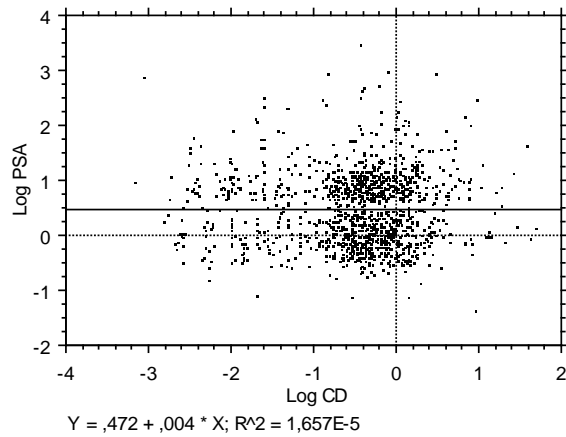
	Effectifs	R ^c	β	IC 95%	P
Ensemble					
Non ajusté	1293	0,004	0,004	-0,045 ; 0,052	0,88
Ajusté : âge, IMC	1255	-	0,007	-0,038 ; 0,052	0,77
Témoins					
Non ajusté	671	0,003	-0,001	-0,033 ; 0,031	0,94
Ajusté : âge, IMC	668	-	0,007	-0,024 ; 0,038	0,67
Cas					
Non ajusté	622	0,001	-0,001	-0,045 ; 0,044	0,97
Ajusté : âge, IMC	587	-	-0,014	-0,057 ; 0,030	0,53
Cas peu agressifs^a					
Non ajusté	453	0,019	-0,006	-0,034 ; 0,022	0,68
Ajusté : âge, IMC	432	-	-0,001	-0,030 ; 0,028	0,93
Cas agressifs^b					
Non ajusté	167	0,019	-0,013	-0,016 ; 0,090	0,84
Ajusté : âge, IMC	153	-	-0,040	-0,143 ; 0,063	0,45

^a Cas peu agressifs : PSA au diagnostic < 30 ng/ml et stade T1c ou T2 et Gleason (sur biopsie ou pièce de résection) 3+4 ou somme < à 7 ; Cas agressifs : PSA au diagnostic > 30 ng/ml ou stade T3 ou T4 ou Gleason (sur biopsie ou pièce de résection) 4+3 ou somme >7 (Selon Cussenot et al, JCO, 25:3596-3602, 2007). ^c Coefficient de Pearson.

⁸⁵ Cette exclusion est justifiée étant donné que la littérature évoque la possibilité d'une association entre hypertrophie bénigne de la prostate (principal indication du Finastéride) et la survenue d'un cancer de la prostate.

Figure 1

Corrélation entre les concentrations plasmatiques en chlordécone plasmatique et en PSA dans l'ensemble de la population d'étude. Analyses non publiées provenant d'une étude cas-témoins (Multigner et al, 2010).

**Figure 2**

Corrélation entre les concentrations plasmatiques en chlordécone plasmatique et en PSA dans la population témoin. Analyses non publiées provenant d'une étude cas-témoins (Multigner et al, 2010).

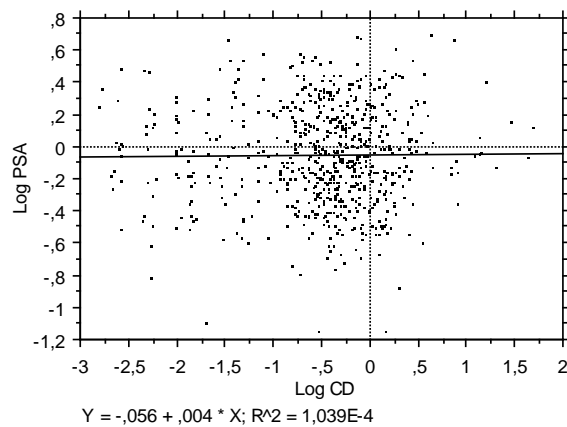
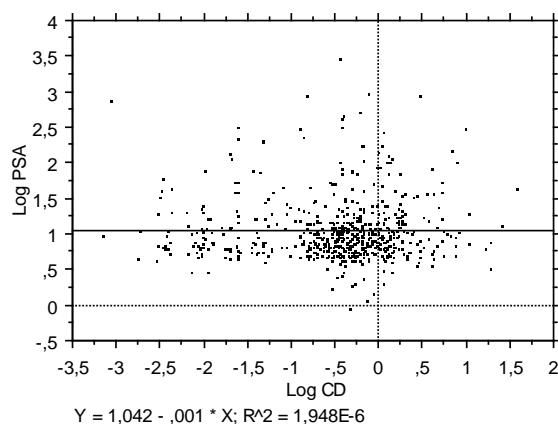


Figure 3

Corrélation entre les concentrations plasmatiques en chlordécone plasmatique et en PSA dans la population cas. Analyses non publiées provenant d'une étude cas-témoins (Multigner et al, 2010).



2.2.2 Données provenant d'une étude de cohorte (Brureau et al, 2019)

Cette étude visait, moyennant une étude de cohorte, à étudier les associations entre l'exposition au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration plasmatique, et le risque de récurrence biologique chez des patients présentant une forme localisée de la maladie et traités par prostatectomie radicale. La population d'étude provenait des cas incidents inclus dans l'étude cas-témoins ci-dessus mentionnée et qui ont été traités et suivis au CHU de la Guadeloupe. Notons donc que la population d'étude incluse dans cette cohorte n'est pas représentative de l'ensemble des cas incidents censés représenter la population générale des cas guadeloupéens mais uniquement de ceux suivis et traités par le CHU de la Guadeloupe. De ce fait, la relation causale entre chlordécone et PSA ne peut être strictement inférée telle qu'envisagée par les auteurs de l'argumentaire.

Toutefois, nous avons procédé à l'analyse des relations entre les concentrations circulantes en chlordécone et les taux de PSA au diagnostic (préopératoires). L'analyse a porté sur l'ensemble des patients et séparément en fonction de l'agressivité de la maladie estimée après l'intervention chirurgicale ainsi que chez les patients ayant récidivés (récurrence biologique) ou pas au terme d'un suivi médian de 6,1 années. Les modalités statistiques d'analyse des associations sont les mêmes que celles décrites ci-dessus dans la section 2.2.1.

Le **Tableau III** montre les coefficients de corrélation et les coefficients de régression et leurs intervalles de confiance. Aucune association n'est observée entre les concentrations circulantes en chlordécone et les taux de PSA, qu'il s'agisse de l'ensemble de la population d'étude, des patients présentant une forme agressive ou pas, et des patients n'ayant pas récidivé ou ayant récidivé au terme de la durée de suivi.

Tableau III

Relations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les concentrations plasmatiques en PSA. Analyses non publiées provenant d'une étude de cohorte (Brureau et al, 2019).

	Effectifs	R	β	IC 95%	P
Ensemble					
Non ajusté	326	0,061	-0,017	-0,049 ; 0,014	0,27
Ajusté: âge, IMC	326	-	-0,017	-0,049 ; 0,014	0,27
Cas peu agressifs ^a					
Non ajusté	246	0,064	-0,018	-0,054 ; 0,018	0,32
Ajusté: âge, IMC	246	-	-0,017	-0,052 ; 0,019	0,35
Cas agressifs ^b					
Non ajusté	80	0,175	-0,052	-0,117 ; 0,014	0,12
Ajusté: âge, IMC	80	-	-0,052	-0,119 ; 0,015	0,32
Sans récurrence biologique ^c					
Non ajusté	233	0,110	-0,022	-0,058 ; 0,014	0,22
Ajusté: âge, IMC	233	-	-0,015	-0,082 ; 0,052	0,65
Avec récurrence biologique ^c					
Non ajusté	93	0,106	-0,022	-0,058 ; 0,013	0,22
Ajusté: âge, IMC	93	-	-0,014	-0,083 ; 0,055	0,69

^a Stade pT2 et pGleason (sur pièce de résection) 3+4 ou somme < à 7 ; ^b Stade pT3 ou pT4 ou pGleason (pièce de résection) 4+3 ou somme >7 ; ^c Suivi médian de 6,1 années.

2.2.3 Données non publiées issues de l'étude KARUPROSTATE-II et intégrées dans l'étude RESCAP.

2.2.3.1 Sources des données

L'étude KARUPROSTATE-II est une recherche biomédicale dont le promoteur est le CHU de la Guadeloupe, l'investigateur principal Pascal Blanchet et le responsable de la gestion et traitements de données Luc Multigner (avis favorable du CPP Sud-Ouest et Outremer III du 30 mai 2012). Cette recherche a permis d'obtenir des prélèvements de graisse péri-prostatique chez 236 patients traités pour une forme localisée de cancer de la prostate par prostatectomie radicale. Ces prélèvements ainsi qu'un certain nombre de données cliniques de ces patients ont été transmis au Pr Gaëlle Fromont du CHU de Tours pour les inclure dans l'étude multicentrique RESCAP comprenant des prélèvements et des données cliniques similaires provenant de patients opérés dans divers CHU de la région Grand-Ouest.

Le projet RESCAP, dont la coordinatrice scientifique est le Pr Gaëlle Fromont, a été soutenu par le Cancéropole Grand Ouest. Son objectif visait l'étude des relations entre certaines caractéristiques de la graisse péri-prostatique et l'agressivité de la maladie (estimée suite à l'intervention chirurgicale) ainsi qu'au risque de progression biologique ou métastatique. L'étude RESCAP a financé le transport en métropole des prélèvements obtenus en Guadeloupe ainsi que l'analyse des polluants sur 50 des 236 prélèvements obtenus (148 [63%] cas peu agressifs et 88 [37%] cas agressifs). Les 50 prélèvements ont été sélectionnés en nombre égal, 25 parmi les cas non agressifs et 25 parmi les cas agressifs en les appariant à l'âge. L'analyse des polluants dans la graisse a été réalisée au laboratoire LABERCA de Nantes et les résultats rapportés en poids par poids de lipides.

2.2.3.2 Limites des données

Comme indiqué ci-dessus, et contrairement aux études précédemment décrites, l'analyse des polluants a été réalisée dans de la graisse péri-prostatique et non pas dans le sang. Cette différence concernant la nature de la matrice n'a pas fait l'objet de remarque particulière par les auteurs de l'argumentaire. Pourtant, la pharmacocinétique et le pharmacométabolisme du chlordécone présentent des particularités uniques qui ne permettent pas de préjuger, comme cela semble avoir été le cas, de l'existence d'une forte corrélation des concentrations en chlordécone entre la matrice graisse et la matrice sang. En effet, en dépit d'une hydrophobicité certaine estimée par le coefficient de partage octanol-eau ($\text{Log } K_{ow}$), le chlordécone, contrairement à la plupart des autres composés organochlorés, se concentre principalement dans le foie et il est véhiculé dans la circulation générale par les protéines plasmatiques (albumine) et les lipoprotéines de type HDL (Soine et al, 1982). Autrement dit, le chlordécone plasmatique est associé au transport centripète du cholestérol. Il en résulte un faible coefficient de partage entre la graisse et le sang, bien plus faible que pour les autres composés organochlorés (Cohn et al, 1978). Dans le cadre de l'étude HIBISCUS réalisé en Guadeloupe visant l'étude de prévalence d'exposition au chlordécone et autres contaminants organochlorés dans diverses matrices biologiques obtenues chez des femmes à l'occasion de leur accouchement (Kadhel & Multigner, 2004, 2008), il a été montré *i*) que le chlordécone est peu excrété dans le lait maternel en cohérence avec la faible présence de triglycérides et de cholestérol de type HDL dans le lait (Afssa, 2005) ; *ii*) que les coefficients de partage graisse/plasma et lait/plasma du chlordécone sont bien inférieurs à ceux observés pour d'autres organochlorés (Kadhel, 2008) ; *iii*) que les concentrations en chlordécone ne sont pas corrélées entre le plasma et graisse abdominale sous-cutanée (ρ de Spearman = 0,002, $P = 0,99$) alors qu'une corrélation est présente pour les PCBs ($\rho = 0,45$, $P = 0,002$) (Kadhel, 2008).

2.2.3.3 Prise en compte du composé Mirex

La prise en compte du Mirex par les auteurs de l'argumentaire (cf. figures 4 et 5 de leur argumentaire) nous laisse perplexe. Bien qu'il existe une forte homologie structurale entre le chlordécone et le Mirex (la fonction cétone du chlordécone est remplacée par deux atomes de chlore dans le Mirex), ces deux composés sont radicalement distincts à de nombreux égards qu'il s'agisse de leur pharmacocinétique, pharmacométabolisme, toxicité et propriétés hormonales (ATSDR, 2020). A la différence du chlordécone, le profil de distribution du Mirex dans l'organisme se caractérise par une forte accumulation dans les tissus gras, expliquant ainsi les concentrations plus élevées de Mirex dans la graisse périprostatique (interquartile : 5,6 – 23,1 ng/g lipides) comparées à celle du chlordécone (interquartile : 0,12 – 0,53 ng/g lipides). Nous ne comprenons donc pas le rationnel d'avoir pris en considération ce polluant.

2.2.3.4 Analyses des données RESCAP

Ici encore, ne serait-ce qu'en tenant compte des limites décrites ci-dessus, la relation causale entre chlordécone et PSA ne peut être strictement inférée telle qu'envisagée par les auteurs de l'argumentaire. Toutefois, nous avons procédé à l'analyse des relations entre les concentrations en chlordécone de la graisse périprostatique et les taux de PSA au diagnostic (préopératoires). L'analyse a porté sur l'ensemble des patients et séparément en fonction de l'agressivité de la maladie estimée après l'intervention chirurgicale. Les modalités statistiques d'analyse des associations et de traitements de variables sont les mêmes que celles décrites ci-dessus dans la section 2.2.1.

Tableau IV

Relations entre les concentrations de chlordécone dans la graisse péri-prostatique et les concentrations plasmatiques en PSA. Analyses non publiées provenant des données KARUPROSTATE-II – RESCAP.

	Effectifs	R	β	IC 95%	P
Ensemble					
Non ajusté	48 ^c	0,075	-0,032	-0,159 ; 0,095	0,61
Ajusté, âge, IMC		-	0,002	-0,049 ; 0,007	0,98
Cas peu agressifs^a					
Non ajusté	24	0,040	0,017	-0,165 ; 0,198	0,85
Ajusté, âge, IMC		-	0,043	-0,162 ; 0,248	0,67
Cas agressifs^b					
Non ajusté	24	0,098	0,036	-0,126 ; 0,198	0,65
Ajusté, âge, IMC		-	0,039	-0,132 ; 0,210	0,64

^a Stade pT2 et pGleason (sur pièce de résection) 3+4 ou somme < à 7 ; ^b Stade pT3 ou pT4 ou pGleason (pièce de résection) 4+3 ou somme >7 ; ^c 48 sur les 50 du fait de 2 données manquantes concernant le dosage du PSA et celui du chlordécone.

2.3. En résumé.

La prémisse comme quoi l'exposition au chlordécone entrainerait une diminution de la sécrétion de PSA apparait infondée sur la base des observations disponibles.

3. Informations complémentaires

Il a été évoqué dans la section 1.2 les caractéristiques anti-androgéniques du *p,p'* DDE ainsi que l'observation d'une association négative entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et en dihydrotestotérone chez une population d'étude constituée d'hommes adultes sans cancer de la prostate. Une étude expérimentale a par ailleurs montré que le *p,p'* DDE était capable d'inhiber l'expression et la sécrétion du PSA sur des lignées cellulaires LNaP et VCaP (Wong al, 2015). Pour autant, nous n'observons pas de relations entre les concentrations plasmatiques en *p,p'* DDE et celles en PSA dans l'ensemble de la population d'étude ($R=0,047$, $\beta=0,048$, IC 95% = -0,010 ; 0,105) ou séparément chez les témoins ($R=0,020$; $\beta=-0,010$, IC 95% = -0,048 ; 0,028) et les cas ($\beta=0,064$, IC 95% = -0,011 ; 0,093) de l'étude cas-témoins KARUPROSTATE. Cela n'est pas surprenant dans la mesure où les concentrations de *p,p'* DDE employées expérimentalement par Wong et al (2015) pour inhiber l'expression du PSA sont de 10 μM , extrêmement supérieures à celles mesurées dans notre population d'étude et dont la médiane est de 7 nM !⁸⁶. Cela montre qu'il ne suffit pas qu'un composé puisse présenter une capacité expérimentale d'inhiber un processus biologique, encore faut-il que sa concentration dans un organisme intègre soit suffisante pour qu'il puisse exercer son action et avoir un retentissement, comme c'est le cas du Finastéride à la posologie où il est habituellement prescrit.

⁸⁶ L'IC 50 (concentration inhibitrice médiane) pour réprimer l'expression du mRNA du PSA en présence de l'androgène synthétique R1881 (méthyltrienolone) est de 358 nM selon la publication de Wong *et al.* (2015).

4. Conclusion

Toute hypothèse est recevable. Néanmoins elle n'est crédible que si elle est étayée par un minimum de données objectives. Dans l'état des connaissances, rien n'étaye l'hypothèse formulée par les auteurs de l'argumentaire.

5. Références

Afssa. Avis de de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la nécessité d'établir des recommandations particulières sur l'allaitement maternel au vu des bénéfices et des risques d'exposition Saisine n° 2007-SA-0350. Septembre 2007.

ATSDR. Toxicological profile for Mirex and Chlordecone (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2020

Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE. Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disruptors alone and in combination. *Toxicol Appl Pharmacol*.222: 129-40, 2007

Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci* 54: 138–153, 2000

Bolger, R., Wiese, T. E., Ervin, K., Nestich, S., and Checovich, W. Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. *Environ. Health Perspect.* 106: 551–557, 1998.

Bureau L, Emeville E, Helissey C, Thome JP, Multigner L, Blanchet P. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Int J Cancer*. 146: 657-663, 2020

Flouriot G, Pakdel F, Ducouret B, Valotaire Y. Influence of xenobiotics on rainbow trout liver estrogen receptor and vitellogenin gene expression. *J Mol Endocrinol*. 15: 143-51, 1995.

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* 76: 6641–6645, 1979

Hodges LC, Bergerso JS, Hunter DS, Walker CL. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro. *Toxicol Sci* 54:355–364, 2000

Kadhel P: Pesticides in the Antilles, impact on the function of reproduction [in French]. PhD thesis. Université des Antilles et de la Guyane, Guadeloupe, French West Indies, 2008

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*. 375: 581-5, 1995

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139: 4252-4263, 1998

Lee J, Scheri RC, Zhang Y, et al: Chlordecone, a mixed pregnane X receptor (PXR) and estrogen receptor alpha (ERalpha) agonist, alters cholesterol homeostasis and lipoprotein metabolism in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 233: 193-202, 2008

Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, et al: Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 79: 1160-1169, 2006

Multigner L, Kadhel P. Exposition à des polluants environnementaux chez la femmes enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation. INSERM U625 & Service Gynécologie-Obstétrique CHU Pointe à Pitre. Rapport Final, décembre 2004.

Multigner L, Kadhel P. Exposition à des polluants environnementaux chez la femme enceinte et son enfant en Guadeloupe. Niveaux de chlordécone dans le sang maternel et étude des déterminants de l'imprégnation. INSERM U625 & Service Gynécologie-Obstétrique CHU Pointe à Pitre. Rapport complémentaire Novembre 2008

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Jégou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 28: 3457-62, 2010

Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Soya Y, Kano I. Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay. *Arch Environ Contam Toxicol.* 46: 445-53, 2004.

Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide Kepone on the chicken oviduct. *Science.* 201: 356-8, 1978

Petit F, Le Goff P, Cravédi JP, Valotaire Y, Pakdel F. Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *J Mol Endocrinol.* 19: 321-35, 1997.

Ray S, Xu F, Li P, Sanchez NS, Wang H, Das SK. Increased level of cellular Bip critically determines estrogenic potency for a xenoestrogen kepone in the mouse uterus. *Endocrinology.* 148:4774-85, 2007

Schrader TJ, Cooke GM. Examination of selected food additives and organochlorine food contaminants for androgenic activity in vitro. *Toxicol Sci.*2000 Feb; 53: 278-88, 2000

Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, et al: Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem* 378: 664-669, 2004

Soine PJ, Blanke RV, Guzelian PS, Schwartz CC. Preferential binding of chlordecone to the protein and high density lipoprotein fractions of plasma from humans and other species. *J Toxicol Environ Health.* 9: 107-18, 1982

Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 102: 175-9, 2006

Wong LI, Labrecque MP, Ibuki N, Cox ME, Elliott JE, Beischlag TV. p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) repress prostate specific antigen levels in human prostate cancer cell lines. *Chem Biol Interact.*230: 40-9, 2015.

Notes



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr