

COMMUNICATION

Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides

MOTS-CLÉS : HÉMOPATHIES MALIGNES. LYMPHOME NON HODGKINIEN PESTICIDES. EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Non-Hodgkin's lymphoma and pesticides

KEY-WORDS: MALIGNANT HÉMOPATHIES. NON HODGKIN'S LYMPHOMA. PESTICIDES. OCCUPATIONAL EXPOSURE

Gérard LASFARGUES *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Parmi les facteurs environnementaux associés au risque de lymphomes non hodgkiniens (LNH), les expositions aux pesticides sont plus particulièrement incriminées et ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et méta-analyses. Des excès de risque ont ainsi pu être mis en évidence pour des pesticides de différentes classes comme les organochlorés, organophosphorés, carbamates, phénoxy-herbicides, avec des niveaux de présomption causale variables. Les LNH liés aux expositions professionnelles aux pesticides en milieu agricole peuvent être reconnus en maladie professionnelles grâce à un tableau correspondant. La prévention passe prioritairement par la non autorisation ou le retrait du marché des substances les plus dangereuses et par les mesures de prévention primaire au poste de travail.

* Service de pathologies professionnelles et de l'environnement, Centre hospitalier intercommunal, Université Paris-Est Créteil.

Tirés-à-part : Professeur Gérard Lasfargues, 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.
Article reçu le 17 septembre 2017, accepté le 16 octobre 2017

SUMMARY

Among the environmental factors associated with the risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), pesticide exposures are more particularly incriminated and have been the subject of numerous epidemiological studies and meta-analyses. Excess risks have thus been found for pesticides of various classes such as organochlorines, organophosphates, carbamates, phenoxy-herbicides, with varying levels of causal presumption. NHLs related to occupational exposures to pesticides in agricultural environments can be recognized as occupational diseases by a corresponding table. Prevention is primarily a matter of non-authorization or withdrawal from the market of the most dangerous substances and primary prevention measures at the workplace.

INTRODUCTION

Les risques sanitaires à court ou long terme liés aux expositions aux pesticides ont fait l'objet de nombreuses études toxicologiques et épidémiologiques. Parmi les pathologies à long terme conséquences d'expositions répétées, les hémopathies lymphoïdes sont plus particulièrement suspectées. L'objectif de l'article présent est de faire une synthèse des principales données qui étayent les présomptions de risque de LNH liés à l'exposition aux pesticides et d'en indiquer les conséquences pour la prévention de ces pathologies, notamment en milieu de travail.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM) sont les entités les plus fréquemment rencontrées au sein des hémopathies lymphoïdes. Depuis une trentaine d'années, la prévalence de ces pathologies a augmenté en France mais aussi dans la plupart des pays industrialisés.

En 2008, les hémopathies malignes toutes catégories confondues représentaient environ en France 7 % des cas prévalents de cancer à 5 ans chez l'homme comme chez la femme. En 2012, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine était estimé à 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Les quatre localisations les plus fréquentes en 2012 étaient le MM/plasmocytome (4 888 nouveaux cas), la LLC/lymphome lymphocytaire (4464), le lymphome diffus à grandes cellules B (4096) et les syndromes myéloplasiques (4059) [1, 2].

En France en 2005 l'estimation, à partir du réseau Francim, du nombre de cas incidents de l'ensemble des sous-types de LNH, hormis LLC et MM, était de 10 224 cas incidents [3]. En 2012, le nombre de cas incidents des quatre sous-types de LNH

les plus fréquents était pour le lymphome folliculaire de 2530 cas, pour le lymphome diffus à grandes cellules B de 4096 cas, pour le lymphome de la zone marginale de 1772 cas, et pour le lymphome lymphoplasmocytaire/ macroglobulinémie de Waldenström, de 1247 cas [1, 2]. Entre 1980 et 2005 l'incidence des LNH (hors LLC et MM) a fortement augmenté de 2,7 % par an pour les hommes et de 2,9 % par an pour les femmes (taux d'incidence standardisé monde). Toutefois, entre 2000 et 2005, l'augmentation du taux d'incidence des LMNH a commencé à stagner (diminution de 0.1 % par an pour les hommes et augmentation de 0,4 % par an pour les femmes) [3]. Les LNH font partie des types de cancers ayant présenté une augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité, avec une évolution de la mortalité suivant la même tendance que l'incidence mais la précédant dans le temps. Ainsi la mortalité a augmenté jusqu'en 1995-1997 puis a diminué pour les deux sexes durant la période allant de 2000 à 2005 : le taux de mortalité (standardisé monde) a baissé de 2,3 % par an chez les hommes et de 3 % chez les femmes. En raison de changements dans la définition des groupes d'hémopathies lymphoïdes malignes étudiées dans l'estimation 2005 et dans l'estimation 2012 et de différences dans les méthodes utilisées, il est impossible de comparer les estimations d'incidence de 2005 à celles de 2012, et de même de comparer les données de la période 1980-2012 et celles de la période 1980-2005 [1, 4, 5]. L'interprétation des tendances récentes est difficile car elle doit tenir compte non seulement des éventuels effets de l'évolution des classifications, mais aussi d'une meilleure détection de la maladie et de l'amélioration de la qualité de l'enregistrement des cas. Néanmoins les changements d'incidence suggèrent l'existence de facteurs de risques environnementaux, notamment professionnels.

Données de classification des LNH

Les LNH constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. Ils s'expriment cliniquement par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment des ganglions lymphatiques. Au cours des années passées, de multiples classifications des LNH se sont succédées et chevauchées, rendant difficile l'interprétation des tendances évolutives et la comparaison des études épidémiologiques. (Jusqu'en 2016, les classifications les plus utilisées en pratique, notamment dans les études épidémiologiques, étaient celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), révisée en 2008, et celle de la classification internationale des maladies en oncologie version 3 (CIM-O-3) [6, 7]. La Classification OMS internationale des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes parue en 2008 distingue les LNH notamment selon les phénotypes lymphocytaires (B ou T/NK) et l'origine de la prolifération lymphocytaire (issue de cellules dites précurseurs ou bien matures). La CIM-O-3 parue en 2008, s'inspire largement de celle de la classification internationale des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes détaillée précédemment. (Elle est composée d'un code à cinq chiffres permettant de caractériser la tumeur ou le type cellulaire à partir de son histologie, de son comportement et de son grade. La nouvelle classifi-

cation OMS de 2016 [8] fait état d'entités nouvelles au sein des hémopathies lymphoïdes.

Facteurs étiologiques des LNH

Les augmentations d'incidence des LNH ne s'expliquent qu'en partie en par l'évolution démographique (croissance et vieillissement de la population) et l'amélioration des techniques diagnostiques. De ce fait, l'implication de facteurs environnementaux, notamment professionnels, est fortement suspectée à côté des facteurs familiaux et de susceptibilité génétique. L'expertise collective de l'INSERM réalisée en 2013 [5] rappelait que les causes des LNH restaient largement méconnues, les facteurs de risque établis (certains spécifiques de types particuliers de LNH) ne comptant que pour une faible proportion du nombre total de cas. Parmi eux sont régulièrement cités certaines infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus du lymphome humain acellules T de type 1, virus Epstein-Barr, virus de l'hépatite C), des infections bactériennes (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*), l'affaiblissement du système immunitaire (immunosuppression résultant d'une infection virale, prise de médicaments immunosuppresseurs...), des maladies auto-immunes telles le lupus érythémateux aigu disséminé, la maladie cœliaque ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Concernant les expositions professionnelles la littérature scientifique fait état, avec un niveau de preuve variable suivant les études, d'excès de risques de ces maladies avec certaines professions ou secteurs d'activité, notamment les métiers de l'agriculture, mais aussi d'autres secteurs comme l'imprimerie, le travail du bois ou l'industrie de production du caoutchouc. Certaines substances chimiques et agents physiques sont suspectés, avec des niveaux de présomption variables, d'être responsables d'excès de risques de LNH : exposition à des solvants organiques (benzène...), aux dioxines et PCB, aux pesticides. [4, 5, 9, 10].

LNH ET PESTICIDES

Parmi les facteurs environnementaux, les expositions aux pesticides sont donc plus particulièrement évoquées et ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Des excès de risque ont pu être mis en évidence dans la littérature scientifique pour les différents types d'hémopathies malignes, avec des niveaux de présomption variables en fonction des maladies. L'expertise collective de l'INSERM publiée en 2013 a conclu à un degré de présomption faible pour la maladie de Hodgkin, modéré pour les leucémies, et fort pour les myélomes et les lymphomes malins non hodgkiniens [5]. Cette expertise a recensé les principales études épidémiologiques cas-témoins, de cohorte et méta-analyses existantes et a mis en avant un certain nombre de difficultés concernant les pathologies elle-même et l'évaluation des expositions.

L'une des difficultés notables, rappelée plus haut, pour la comparaison de ces études ou des méta-analyses, tient en premier lieu à la complexité et l'évolution au cours des

années de la classification des lymphomes Les LNH correspondent effectivement à un groupe hétérogène rassemblant plus de 50 sous-types histologiques différents. Sauf dans certaines études récentes, c'est généralement l'entité LNH dans sa globalité qui est considérée dans les études épidémiologiques, sans distinction en particulier des différents sous-types histologiques. L'autre difficulté principale tient à l'évaluation des expositions aux pesticides. Le terme pesticide est effectivement un terme générique pour désigner une substance destinée à lutter contre des organismes nuisibles (insectes ravageurs, parasites, champignons, mauvaises herbes...). Les pesticides représentent donc une multitude de substances actives et de préparations les contenant.

Les pesticides à usage agricole incluent en effet :

- des produits phytopharmaceutiques (définis actuellement dans le règlement européen CE 1107/2009), qui regroupent l'ensemble des produits composés de substances actives destinées notamment à protéger les végétaux contre les nuisibles, à exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, à assurer leur conservation, à détruire ou freiner la croissance de certains végétaux ;
- des médicaments vétérinaires (définis selon la Directive 2001/82/CE transposée dans le code de santé publique) qui sont des substances ou compositions possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ;
- des biocides (définis par le règlement 528/2012) comme des produits destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre.

Ces différentes catégories recouvrent principalement des insecticides, des fongicides et des herbicides, utilisés sur les cultures, sur les animaux d'élevage ou dans les locaux agricoles.

Il existe une très grande diversité des usages et des pratiques dans les différents secteurs et les différentes filières. Les conditions d'expositions professionnelles peuvent être très diverses, soit lors de la réalisation des traitements (mélange des substances, application, nettoyage, tâches annexes sur le matériel), soit lors du contact avec des surfaces et des végétaux ayant reçu un traitement [11]. Les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques doivent inclure non seulement les évaluations de risque pour les professionnels opérateurs et travailleurs, mais aussi pour les riverains des zones agricoles traitées et pour les consommateurs. L'évaluation des expositions dans les études, notamment rétrospective par questionnaire et/ou matrice emplois-expositions, est donc une tâche complexe et de nombreux biais potentiels sont à anticiper et analyser. En outre, compte tenu des multiples substances actives associées à certains usages en agriculture, les associations de pathologies avec certains pesticides ayant été les plus utilisés sur des durées cumulées longues ont plus de chance de ressortir que celles avec d'autres substances utilisées plus récemment ou en moindre quantité. Enfin, l'analyse de facteurs de confusion potentiels (autres expositions professionnelles des

agriculteurs par exemple) est absente dans certaines études, ce qui en limite l'interprétation des résultats et les conclusions.

LNH et pesticides : synthèse des données épidémiologiques

Les pesticides ont été suggérés comme facteurs de risque pour les LNH, le plus souvent à partir des résultats d'études menées principalement en milieu professionnel agricole et chez des travailleurs dans l'industrie de production des pesticides. Les principaux résultats d'études et éléments de conclusion sont rappelés dans l'expertise collective de l'INSERM. Celle-ci a notamment recensé sept méta-analyses publiées entre 1992 et 2009 [10, 12-17] dont trois portaient spécifiquement sur les LNH, une sur les cancers hématopoïétiques et trois sur l'ensemble des cancers. Cinq méta-analyses portant sur le secteur professionnel agricole indiquaient un excès de risque de survenue de LNH allant de 3 % à 34 % dans ces populations en comparaison avec la population générale, augmentation atteignant un seuil de significativité statistique dans trois méta-analyses [10, 13, 14]. La plus forte augmentation significative du risque était observée pour les travailleurs en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques [17] avec un excès de risque de survenue de LNH de 98 %. Dans leur méta-analyse combinant à la fois des expositions agricoles et non-agricoles, Mehri *et al.* [16] ont rapporté une valeur d'excès de risque de 35 % par rapport à la population générale. Des analyses stratifiées sur différents facteurs (type d'enquête épidémiologique, localisation géographique, sexe, type d'activité professionnelle, classe de pesticide) ont pu être réalisées dans certaines méta-analyses pour prendre en compte l'hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Une seule classe de pesticides, les phénoxy-herbicides, a fait l'objet d'investigations dans deux méta-analyses. Elles ont mis en évidence une association significative avec le développement de LNH.

Concernant les études de cohorte recensées dans l'expertise INSERM 2013, les données disponibles provenaient essentiellement de la cohorte américaine de l'Agricultural Health Study (AHS) et ne retrouvaient pas de façon globale un excès statistiquement significatif d'incidence des LNH ou de mortalité chez les applicateurs exploitants agricoles, professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble, en comparaison avec la population générale. Quand ces valeurs étaient exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque étaient observée pour plusieurs formes de LNH [18-19]. Au Canada, les données d'une grande étude de population portant sur 70570 agriculteurs (cohorte CanCHEC : *Canadian census health and Environment cohort*) ont montré une augmentation du risque de LNH chez les hommes (HR = 1.10, IC95 % = 1.00-1.21) [20]. En France, l'étude Agriculture et cancer (AGRICAN), étude de cohorte française ayant débuté en 2005 et portant sur 180000 personnes en population agricole, n'a pas mis en évidence dans ses premiers résultats d'augmentation de décès par LNH dans l'ensemble de la cohorte par rapport à la population générale [21]. Une étude des biomarqueurs associés aux

hémapathies malignes a été réalisée. Il a été observé un lien entre l'augmentation de fréquence de la translocation chromosomique t(14 ; 18) et l'exposition aux pesticides. Cette translocation est la même que celle retrouvée sur les analyses cytogénétiques de pièces de lymphomes folliculaires. L'exposition aux pesticides serait associée à la survenue de LNH ayant la t(14-18) et pas à celle de LNH non t(14-18).

Études en lien avec des expositions à des familles chimiques ou substances actives de pesticides

Les molécules les plus étudiées en lien avec les LNH dans les différentes études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins, méta-analyses) ont été les insecticides organochlorés, organophosphorés et carbamates ainsi que les herbicides triazines. Quelques études récentes ont porté également sur d'autres herbicides (glyphosate, phénoxy-herbicides).

Les auteurs de l'expertise INSERM 2013 rappelaient la nécessité d'interpréter avec prudence les études portant spécifiquement sur des substances ou familles de substances actives pour plusieurs raisons. La première est qu'elles proviennent en grande partie d'études nord-américaines, majoritairement de l'AHS, qui a sélectionné des molécules reflétant les spécificités agricoles dans les années 1990, de deux états américains dévolus principalement aux grandes cultures et à l'élevage. Alors que leur tonnage est le plus important en France, les fongicides n'ont donné lieu qu'à très peu d'études et ne sont pas pris en compte dans les principales méta-analyses actuellement disponibles [5, 11]. Les résultats de l'expertise INSERM faisaient ressortir plusieurs substances actives ou familles de substances actives impliquées dans les excès de risque de LNH. Parmi les organochlorés, le niveau de preuve le plus important concernait le lindane mais d'autres pesticides organochlorés étaient identifiés comme pouvant être associés au développement(de LNH parmi les agriculteurs, notamment DDT, aldrine, chlordane, hexachlorocyclohexane (HCH), toxaphène. Parmi les organophosphorés, le diazinon et le malathion étaient les plus suspectés. Concernant l'exposition aux carbamates et dithiocarbamates, l'augmentation de risque de LNH la plus cohérente était observée chez les applicateurs pour l'herbicide butylate et, dans une moindre mesure, pour les insecticides carbofurane et carbaryl. Des augmentations de risque ont aussi pu être rapportées dans plusieurs études pour les phénoxy-herbicides, n'atteignant pas toujours la significativité statistique.

Plus récemment, une publication du Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) de 2014 [22] a décrit les résultats d'une revue systématique et méta-analyse de près de trois décennies de travaux de recherche épidémiologique sur LNH et expositions professionnelles à des pesticides ou familles de pesticides menés dans des pays à haut revenu. Les auteurs ont pu prendre en compte des données sur 80 substances actives issues de 44 publications. Les résultats de cette revue sont détaillés dans le tableau 1. Ils montrent que les phénoxy-herbicides, les insecticides carbamates, organophosphorés et un organochloré, le lindane sont positivement associés au LNH. Dans quelques publications, des associations avec des sous-types

TABLEAU 1. — Risque relatif de lymphome non hodgkinien en fonction du type de pesticide (d'après Schinasi & Leon, IARC 2014)

Groupe chimique ou substance active	RR (IC 95 %)*
Herbicides	
Herbicides amides	1,3 [0,8-1,9]
Alachlor	0,9 [0,6-1,3]
Herbicides acides benzoïques	1,3 [0,9-1,9]
Dicamba	1,4 [1,0-2,1]
Carbamate/thiocarbamate herbicides	1,4 [1,1-2,0]
Dinitroanilines	1,2 [0,8-1,7]
Trifluralin	0,9 [0,6-1,3]
Glyphosate	1,5 [1,1-2,0]
Association avec les lymphomes dérivés des cellules B	2,0 [1,1-3,6]
Phénoxy-herbicides	1,4 [1,2-1,6]
Association avec les lymphomes dérivés des cellules B	1,8 [1,2-2,8]
Association avec le lymphome diffus à grandes cellules B	2,0 [1,1-3,7]
Association avec le lymphome lymphocytaire	1,8[0,9-3,5]
2,4 D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique)	1,4 [1,0-1,9]
MCPA (acide 2-méthyl-4- chlorophénoxyacétique)	1,5 [0,9-2,5]
Triazine herbicides	1,5 [1,0-2,1]
Herbicides urée	1,0 [0,3-2,9]
Insecticides	1,7 [0,8-3,6]
Arsenic	1,4 [0,8-2,8]
Pyréthrine	1,4 [0,8-2,8]
Carbamates	1,7 [1,3-2,3]
Carbaryl	1,7 [1,3-2,3]
Carbofurane	1,6 [1,2-2,3]
Organophosphorés	1,6 [1,4-1,9]
Chlorpyrifos	1,6 [0,6-4,9]
Diazinon	1,6 [1,2-2,2]
Malathion	1,8 [1,4-2,2]
Organochlorés	1,3 [1,0-1,5]
DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)	1,3 [1,1-1,5]
Association avec les lymphomes dérivés des cellules B	1,4 [1,0-2,0]
Association avec le DLBCL	1,2 [0,9-1,7]
Association avec le lymphome folliculaire	1,5 [1,0-2,4]
Méthoxychlor	1,0 [0,7-1,4]
Aldrin	1,0 [0,4-2,7]
Chlordane	1,1 [0,8-1,6]
Dieldrin	1,1 [0,4-3,1]
Heptachlor	0,9 [0,6-1,5]
Lindane	1,6 [1,2-2,2]
Toxaphène	1,4 [0,9-2,1]
Captan	1,5 [0,5-4,2]

* RR = risque relatif ; IC95 % = intervalle de confiance à 95 %

de LNH sont rapportées : lymphome de type B avec phénoxy-herbicides et glyphosate, lymphome B diffus à grandes cellules avec les phénoxy-herbicides. Au final, bien que cette revue fournisse des éléments solides sur les associations entre LNH et différents pesticides ou classes de pesticides, les auteurs soulignent le besoin d'études complémentaires dans plus de zones géographiques, notamment dans les pays à bas et moyen revenu qui, bien qu'ils représentent une large proportion mondiale de la production agricole, sont oubliés dans la littérature scientifique. D'autres études de cohorte ou méta-analyses concernant des familles de pesticides plus particulières sont parues depuis dans la littérature. Alavanja et *al.* [23] ont montré, à partir des données de la cohorte AHS, des associations significatives entre excès de risque de LNH ou d'hémopathie lymphoïde et certaines substances au sein de différentes classes de pesticides : DDT et terbufos avec le lymphome à petites cellules, la LLC, le lymphome à cellules marginales, lindane et diazinon avec le lymphome folliculaire, perméthrine avec le myélome multiple. Comme dans de nombreuses autres études épidémiologiques, ils n'ont pu retrouver de relation dose-effet, notamment avec la durée d'exposition à ces substances, ce qui limite le niveau de preuve de causalité. Plus récemment, dans une méta-analyse sur LNH et organochlorés publiée en 2016 et incluant principalement des études cas-témoins isolées ou nichées dans des cohortes, Luo D et *al.* [24] ont confirmé des associations significatives entre LNH et certains organochlorés : dichlorodiphényldichloroethylene, hexachlorocyclohexane, chlordane et hexachlorobenzène. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé, dans des revues systématiques avec méta-analyses, des associations précédemment rapportées, comme entre LNH et exposition au phénoxy-herbicide 2,4D (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid) [25] ou au glyphosate [26]. Dans cette dernière publication, les auteurs indiquaient un méta-RR de 1,3 (IC95 % = 1,0-1,6) en limite de significativité, pouvant s'expliquer par des biais ou facteurs de confusion, et une évaluation selon les critères de Bradford-Hill qui n'était pas en faveur d'une relation de causalité. Il est à noter que le glyphosate a fait l'objet d'une classification récente par le CIRC en tant que cancérigène probable pour l'homme (groupe 2A du CIRC) sur la base de données épidémiologiques, issues principalement d'études de type cas-témoins, faisant état d'associations avec le LNH considérées comme limitées, mais sur la base de données mécanistiques expérimentales *in vitro* ou chez l'animal considérées comme suffisantes [27].

Mécanismes d'action des pesticides et LNH

L'existence de mécanismes d'action plausibles pour expliquer des effets cancérigènes de pesticides, notamment le risque de LNH, est un argument important dans l'évaluation de la causalité. Les données des études toxicologiques doivent être fournies par les industriels dans les dossiers d'AMM des substances ou préparations les contenant. Par ailleurs, les pesticides font régulièrement l'objet d'études toxicologiques publiées dans la littérature scientifique et s'intéressant plus particulièrement aux mécanismes de cancérogénèse ou de génotoxicité.

Les études *in vitro* ou *in vivo* se sont notamment focalisées sur les perturbations de l'hématopoïèse et les interactions de pesticides possibles aux niveaux cellulaires et moléculaires : actions sur des voies de signalisation, signaux de transduction, facteurs de transcription, de croissance, médiateurs tels que cytokines, génotoxicité directe ou indirecte via le stress oxydant, l'inflammation, les effets sur le système immunitaire et des effets épigénétiques [5]. Les auteurs de l'expertise INSERM 2013 ont ainsi pointé les substances pour lesquelles des données toxicologiques permettaient de renforcer le niveau de présomption dans le risque de LNH associé, principalement des organochlorés et organosphorés. Des études *in vitro*, chez l'animal ou chez l'homme ont permis d'identifier des classes de pesticides modifiant des marqueurs épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications d'expression de microARN ou histones), incluant des perturbateurs endocriniens, des polluants organiques persistants, plusieurs herbicides et insecticides, ainsi que l'arsenic [28]. Chez l'homme, des mesures de dommages de l'ADN lymphocytaire et des altérations chromosomiques ont mis en évidence des effets génotoxiques associés à l'utilisation de certaines molécules, dont des fongicides, des carbamates et des organophosphorés. La mesure, chez des agriculteurs, de biomarqueurs de tels effets, et son croisement avec des données descriptives des activités, permettent de fournir des éléments de plausibilité du lien de causalité entre activités et effets sanitaires [29]. Compte tenu de multiples points d'action potentiels au niveau cellulaire des pesticides, il est important de développer les études testant la toxicité de mélanges à faible dose représentatifs des expositions réelles, comme par exemple de mélanges de pesticides présents dans l'alimentation des consommateurs, ceci sur des modèles *in vitro* appropriés (cellules hématopoïétiques notamment) et *in vivo* [30].

PRÉVENTION ET RÉPARATION

Reconnaissance et réparation en maladie professionnelle

Certaines pathologies en lien avec les expositions professionnelles aux pesticides peuvent aujourd'hui être reconnues en maladie professionnelle et indemnisées comme telles chez les travailleurs ou agriculteurs exposés. C'est le cas notamment des LNH qui font l'objet du tableau n° 59 spécifique du régime agricole depuis 2015 (tableau 2). L'inscription d'une pathologie dans un tableau de maladie professionnelle permet pour la victime déclarant sa maladie de faire jouer la présomption d'origine, c'est à dire la reconnaissance de sa pathologie en maladie professionnelle si les conditions du tableau sont respectées (désignation de la maladie, délai de prise en charge, travaux inclus dans la liste), ceci même en présence d'un ou plusieurs autres facteurs de risque, professionnels ou non, susceptibles d'expliquer la pathologie.

C'est la dénomination large « Lymphome Malin non Hodgkinien » qui a été retenue dans la première colonne du tableau désignant la maladie. En effet, les éléments de preuve disponibles au moment de la création du tableau ne permettaient pas de distinguer des sous-types histologiques plus particulièrement liés aux expositions professionnelles aux pesticides.

TABLEAU 2. — Tableau de maladie professionnel n° 59 du régime agricole :
Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 5 juin 2015

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : — lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; — par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

Le terme « pesticides » se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Le délai de prise en charge (qui correspond au délai maximum entre la fin de l'exposition professionnelle aux pesticides et la date de première constatation officielle de la maladie) a été fixé dans le tableau à 10 ans, sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans. Cette décision a pris en compte le fait que des LNH peuvent survenir longtemps après la fin de l'exposition, les éléments disponibles dans la littérature scientifique ne permettant pas de définir un délai compatible entre l'existence d'une exposition et la survenue de la maladie ni une durée minimale d'exposition associée à la survenue de la maladie. La littérature disponible ne permettait pas non plus de définir clairement le délai nécessaire à l'apparition d'un LNH en présence d'une exposition. La liste des travaux retenue dans le tableau a pris en compte les pesticides ou familles de pesticides pour lesquelles le niveau de présomption était le plus important, mais la liste est indicative et permet donc de reconnaître des LNH en lien avec des expositions à des pesticides qui ne seraient pas dans la liste. Les expositions considérées peuvent être directes, lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation, ou indirectes par contact avec des cultures traitées par exemple.

Prévention et surveillance

La prévention des expositions et risques des pesticides passe en premier lieu par la voie réglementaire européenne et nationale qui permet de ne pas autoriser ou de retirer du marché les substances actives ou préparation les plus dangereuses, notamment des cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques avérés ou probables. C'est ainsi que de nombreux pesticides ont été retirés du marché aujourd'hui, comme les

organochlorés ou la plupart des organophosphorés. L'autorisation de mise sur le marché est par ailleurs conditionnée par la nécessité pour les pétitionnaires de fournir les éléments démontrant un risque acceptable pour les différentes populations susceptibles d'être exposées, des travailleurs jusqu'aux consommateurs. En milieu de travail la réglementation sur l'évaluation du risque chimique s'applique, les mesures de prévention pouvant aller de la substitution des substances jusqu'aux équipements de protection collective et individuelle, en passant par la maîtrise des expositions à la source. La formation et l'information des travailleurs exposés sont des éléments importants de la prévention à côté de la surveillance médicale exercée par les médecins du travail. Enfin, les dispositifs de vigilance (toxicovigilance, phytopharmacovigilance, pharmacovigilance des médicaments vétérinaires) coordonnées par l'Agence nationale de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ont pour objectif de détecter au plus tôt les signaux qui peuvent amener à prendre des mesures de prévention ou de limitation des risques liés aux pesticides.

RÉFÉRENCES

- [1] Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 Partie 2 — Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire;2013. 88 p.
- [2] Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard AV, Woronoff AS, Bara S, Lapôte- Ledoux B, Iwaz J, Tretarre B, Maynadié M. French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. 2013;15:2378-87.
- [3] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56:159-75.
- [4] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Cancer et environnement. Collection expertise collective. Paris: INSERM;2008.
- [5] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Paris: INSERM;2013.
- [6] Delsol G. The 2008 WHO lymphoma classification. *Ann Pathol* 2008;28 Spec No 1: S20-4.
- [7] Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. Classification internationale des maladies. 3^e édition (CIM-O-3). Genève. World Health Organization;2008.
- [8] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;19:127:2375-90.
- [9] Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. *Cancer Causes Control* 2005;16: 939-53.(
- [10] Boffetta P, de Vocht F. Occupation and the risk of Non Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16: 369-372. (
- [11] Baldi I. Rapport sur le projet de création d'un tableau de maladie professionnelle en agriculture;Hémopathies malignes et exposition aux pesticides;Lymphomes malins non hodgkiniens. Commission Supérieure des Maladies Professionnelles en Agriculture. Paris;2013.
- [12] Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18: 209-215

- [13] Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, Mcaffé O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med.* 1997;31: 442-444.
- [14] Khuder SA, Schaub EA, Keller-Byrne JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24: 255-261.
- [15] Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, et al. Cancer among farmers : a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 1998;8: 64-74.
- [16] Mehri M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007;18: 1209-1226.
- [17] Jones DR, Sutton AJ, Abrams KR, Fenty J, Warren F, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med.* 2009;66: 7-15.
- [18] Koutros S, Alavanja MC, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, et al. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med.* 2010;52: 1098-1105.
- [19] Waggoner JK, Kullman GJ, Henneberger PK, Umbach DM, Blair A, et al. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. *Am J Epidemiol.* 2011;173: 71-83.
- [20] Kachuri L, M. Harris A, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *Cancer.* 2017;17 (343):15p.
- [21] Leveque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebailly P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005- 2009 period. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88: 61-73.
- [22] Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J Environ Res Public Health.* 2014;11: 4449-4527.
- [23] Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J., Buckman DW, Thomas K, Sandler DP, Hoppin JA, Koutros S, Andreotti G, LubinJH, Blair A, Beane Freeman LE. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the Agricultural Health Study. *Plos one* 2014;9, Issue 10, e109332:17p. (www.plosone.org).
- [24] Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng Y, Shen X, Mei S. Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2016;6: 25768.
- [25] Goodman JE, Loftus CT. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma, gastric cancer, and prostate cancer: meta-analyses of the published literature. *Annals of Epidemiology.* 2015;25:626-636.
- [26] Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Health. Part B.* 2016;51: 402-428.
- [27] International Agency for Research on Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. volume 112, Lyon, France: IARC;2017.
- [28] Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology.* 2013;307: 35-41.
- [29] Lebailly P. Étude de la mortalité par cause (2006 2010), de l'incidence des cancers (2005 2007) au sein de l'étude AGRiculture et CANcer et recherche de biomarqueurs associés aux hémopathies malignes. In *Cancer et environnement. Comprendre où en est la recherche. Les cahiers de la recherche. Santé, environnement, travail.* Maisons-Alfort: Anses;2014.
- [30] Gamet-Payraastre L. Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. *Cah Nutr Diet.* 201;46: 82-85.

