

5

Leucémies

Les leucémies constituent un groupe hétérogène de proliférations néoplasiques de cellules médullaires, précurseurs des leucocytes, bloquées à différents stades de différenciation ; il en résulte un envahissement progressif de la moelle, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire. On peut distinguer les leucémies selon leur évolution (aiguë ou chronique) et l'origine des cellules néoplasiques (lymphoïde ou myéloïde).

Classification, diagnostic et étiologie

Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations monoclonales de précurseurs hématopoïétiques bloqués à un stade précoce de leur maturation. Le diagnostic repose sur les signes cliniques et biologiques d'insuffisance médullaire à partir de la numération/formule sanguine et le myélogramme : anémie, neutropénie, ou thrombopénie. Les LA sont classées en fonction de leur lignée d'origine (lymphoïde : LLA ou myéloïde : LMA) et du niveau de blocage de la maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leurs marqueurs de surface (immunophénotypage), l'immunocytochimie et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétiques ou biologie moléculaire).

Leucémie lymphoïde aiguë

Les leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) représentent 30 % des LA. Ce sont surtout des pathologies de l'enfant. Environ 75 % des cas surviennent chez les moins de 18 ans avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans. Le deuxième pic de fréquence se situe chez l'adulte, autour de 70 ans. Elles proviennent de la transformation néoplasique d'une cellule lymphoïde primitive soit au niveau d'un progéniteur très primitif commun aux lignées T et B (LLA nulles, exceptionnelles), ou à un niveau plus avancé dans la différenciation lymphoïde LLA T ou LLA B. Les LLA B représentent 80 % des LLA de l'enfant ; chez l'adulte, la fréquence des LLA T se situe aux alentours de 15 % (Valensi, 2002).

Il existe plusieurs classifications. La classification FAB (Franco-Américano-Britannique) est fondée sur les critères morphologiques et cytochimiques (peroxydases et estérases). Le diagnostic de LLA est porté sur la simple morphologie lymphoïde des blastes et la négativité de la myélopéroxydase, enzyme spécifique des cellules myéloïdes. Cette classification FAB a été revue par l'OMS en 2000 (Jaffe et coll., 2001), abandonnant la distinction morphologique pour une classification immunologique et cytogénétique en lien avec la présence récurrente d'anomalies génétiques, et permettant une distinction plus fine des sous-groupes de LLA. La mise en évidence par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires supporte la classification EGIL (*European Group for the Immunological characterization of Leukemias*), qui reconnaît différents sous-groupes au sein des LLA B et différents sous-groupes au sein des LLA T (Bene et coll., 1995).

Les facteurs favorisant le développement des LLA sont mal connus^{28,29}. Néanmoins, l'existence de facteurs génétiques a été incriminée, ceci étant supporté par l'association entre anomalies chromosomiques constitutionnelles (Trisomie 21) et LLA de l'enfant (Rabin et Whitlock, 2009) et par l'existence de cas familiaux. D'autres anomalies génétiques sont susceptibles de s'accompagner de LLA (ataxie-télangiectasie, syndrome de Li-Fraumeni, anémie de Fanconi...) (Soussi et coll., 1993). De nombreuses anomalies du matériel génétique ont été récemment caractérisées avec des implications pronostiques et thérapeutiques (Iacobucci et coll., 2012). Des facteurs immunologiques sont également suspectés dans le cas du syndrome de Wiskott-Aldrich. Le rôle du virus d'Epstein Barr a été démontré dans les leucémies de type Burkitt (Okano, 2000), de même que celui des virus HTLV1 et HTLV2 chez les adultes porteurs de leucémie à cellules T (Gallo, 2011). Parmi les causes possibles, on note certains facteurs toxiques chimiques (benzène, solvant organique...) et physiques (radiations), l'obésité, de même que des traitements anticancéreux reçus antérieurement.

Leucémie myéloïde aiguë

La leucémie aiguë myéloïde (LMA) est plus fréquente que la LLA (70 % des cas de LA sont myéloïdes), elle affecte surtout les adultes (75 à 80 % des LA chez l'adulte et 15 à 20 % chez l'enfant).

Les différents types de LMA reposaient initialement sur des critères morphologiques (FAB). La classification de l'OMS (Jaffe et coll., 2001) définit 5 classes de leucémies prenant en compte différents facteurs qui participent au pronostic de la maladie ; elle intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications.

28. http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/cours.pdf
29. <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/hemato/hemacell/162/leconimprim.pdf>

La classification de l'OMS (Vardiman et coll., 2002) a été modifiée en 2008, pour inclure de nouvelles entités d'intérêt clinique et diagnostique, dont la LMA avec mutation de la nucléosphomine (*NPM1*) qui représente 30 % des LMA (Vardiman et coll., 2009 ; Falini et coll., 2010).

Les facteurs étiologiques des LMA sont multiples (Deschler et Lübbert, 2006). Le risque de développer une LMA s'accroît avec l'âge (âge moyen au moment du diagnostic à 65 ans) ; elle est plus fréquente chez les hommes. La trisomie 21 s'accompagne d'une fréquence de leucémie aiguë myéloblastique 20 fois supérieure à la normale. La leucémie doit faire l'objet d'une déclaration en tant que maladie professionnelle lorsque les expositions suivantes sont retrouvées : radiations ionisantes (rayons X ou gamma), benzène et ses dérivés (tableaux 4 du régime général et 19 du régime agricole) (Maynadie, 2011 ; Questel, 2011). On observe une fréquence de 3 à 6 % de LMA secondaires, après un cancer traité par chimiothérapie, principalement les agents alkylants et les nitroso-urées. Le délai médian entre le début de la chimiothérapie et l'apparition de la LMA secondaire est de 5 ans. Les états « pré-leucémiques » ou myélodysplasie sont marqués par des anomalies morphologiques des lignées érythroblastiques, granuleuses, et/ou mégacaryocytaire avec ou sans excès de blastes. Elles se traduisent le plus souvent par des cytopénies périphériques. Le risque de transformation en LMA est d'autant plus grand que l'excès de blastes initial est important³⁰.

Leucémies chroniques

Les leucémies chroniques sont des proliférations monoclonales de cellules hématopoïétiques parvenues à maturation.

Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la cause la plus fréquente de leucémies en Occident (un nouveau cas par an pour trente mille habitants), avec un pic de fréquence vers 60 ans. C'est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par l'accumulation de petits lymphocytes B monoclonaux mûrs dans le sang, la moelle osseuse, la rate et les ganglions. Les LLC T sont beaucoup moins fréquentes que les LLC B (sauf en Asie). Quatre types sont individualisés : les leucémies à LGL (*large granular lymphocytes*), les leucémies prolymphocytaires T (T-PLL), l'ATLL (*adult T cell leukemia/lymphoma*) et le syndrome de Sézary.

La LLC est souvent de découverte fortuite, lors d'un bilan biologique systématique. Le diagnostic est évoqué devant des adénopathies multiples, une

30. <http://imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item163.doc>

splénomégalie, une hépatomégalie, un amaigrissement. Plus rarement, il peut y avoir des fractures osseuses spontanées, des saignements digestifs, des infections. Le diagnostic est établi par la numération/formule sanguine qui montre une hyperlymphocytose. L'existence d'une thrombopénie et/ou d'une anémie au moment du diagnostic est considérée comme facteur de mauvais pronostic. L'immunophénotypage des lymphocytes circulants affirme la monoclonalité des lymphocytes B qui exprime le plus souvent à leur surface une seule chaîne légère d'immunoglobuline.

En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs environnementaux, génétiques ou infectieux favorisant le déclenchement de la maladie.

Leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une prolifération monoclonale sur la lignée granuleuse au niveau médullaire et splénique. Elle représente 500 à 700 nouveaux cas par an en France ; c'est la première pathologie cancéreuse dans laquelle une anomalie génétique a été établie : dans plus de 90 % des cas, une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome Philadelphie) est observée aboutissant à la formation du gène de fusion Bcr-Abl. Son risque majeur est l'évolution en phase dite aiguë.

Le début de la maladie est souvent dénué de symptômes : dans 40 % des cas, la découverte de la maladie est fortuite, lors d'un examen sanguin de routine. Les indices sont une intense fatigue et une splénomégalie. Le diagnostic est confirmé par une analyse cytogénétique et/ou de génétique moléculaire des cellules circulantes et un myélogramme avec mise en évidence du chromosome Philadelphie. La maladie évolue en trois phases : une phase chronique avec peu de signes cliniques et symptômes gênants, durant laquelle les globules blancs sains et les plaquettes conservent leurs fonctions ; puis le nombre de globules blancs et de cellules immatures circulantes augmente, les symptômes apparaissent et la maladie devient plus difficile à contrôler. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 6 à 9 mois. Enfin survient la phase de transformation aiguë blastique durant laquelle plus d'un tiers des cellules circulantes et de la moelle sont immatures. À ce stade avancé, les cellules cancéreuses peuvent former des tumeurs au niveau des os ou des ganglions lymphatiques. En l'absence de traitement, l'espérance de vie est de 3 à 6 mois.

Cette maladie touche surtout l'adulte entre 30 et 50 ans. Elle est favorisée par l'exposition au benzène et aux rayons ionisants (Inserm, 2008). Une exposition au formaldéhyde pourrait augmenter le risque de survenue d'une LMC (travailleurs de l'industrie chimique et embaumeurs), mais les preuves sont encore insuffisantes pour le Circ (Cogliano et coll., 2005). D'après certaines études, une radiothérapie antérieure pourraient aussi augmenter le risque de LMC comme dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

Incidence et mortalité

Dans le monde, selon les données du Circ³¹, le taux d'incidence standardisé sur l'âge de l'ensemble des leucémies est d'environ 5/100 000 (5,8 chez l'homme et 4,3 chez la femme), et la mortalité globale de 3,6/100 000 (soit 4,3 et 3,1 respectivement chez l'homme et la femme). Les taux d'incidence sont plus élevés dans les pays les plus développés par rapport aux pays les moins développés (7,3/100 000 *versus* 4,0/100 000). En effet, les taux d'incidence en Amérique du Nord (9,8/100 000) et en Europe (6,8/100 000) sont plus élevés que la moyenne. Les taux de mortalité de l'Amérique du Nord (4/100 000) et de l'Europe (3,8/100 000) sont similaires et peu différents du taux mondial.

Leucémies aiguës

En France, avec 3 082 cas estimés en 2005, dont 54 % survenant chez l'homme, les leucémies aiguës se situent au 21^e rang des cancers et représentent 1 % de l'ensemble des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population mondiale (pour 100 000 personnes-années) sont de 4,5 chez l'homme et de 3,5 chez la femme (Bélot et coll., 2008).

En 2005, les leucémies aiguës sont au 16^e rang en ce qui concerne la mortalité par cancer soit 1,9 % de l'ensemble des décès par cancer, avec des taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) de 2,8 et 1,9 respectivement chez l'homme et la femme.

Des estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine pour 2011 ont été présentées récemment (tableau 5.1) (InVS et Inca, 2011). Elles ont été établies conjointement par le réseau Francim, le service de Biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (Inca) dans le cadre de leur partenariat.

Tableau 5.1 : Projection de l'incidence des leucémies aiguës et de la mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et InCA, 2011)

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
1 972	4,9	1 735	2,9	1 805	4,1	1 479	1,9

Taux standardisés sur l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes-années

31. <http://globocan.iarc.fr/>

Entre 1980 et 2005, l'incidence des leucémies aiguës a augmenté de façon modérée mais régulière avec un taux annuel moyen de +0,9 % chez l'homme et chez la femme, et cette augmentation devrait se poursuivre au même rythme selon les projections pour l'année 2011.

Leucémies chroniques

Avec 3 224 nouveaux cas estimés en 2005, dont 58 % survenant chez l'homme, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) se situe au 20^e rang des cancers. Les taux d'incidence standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 3,6 chez l'homme et 2,0 chez la femme. La LLC n'existe pas avant l'âge de 25 ans. L'incidence augmente régulièrement avec l'âge chez l'homme et chez la femme (Bélot et coll., 2008).

En 2005, les leucémies chroniques se situent au 22^e rang des décès par cancer, et représentent 0,7 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 0,9 et de 0,4 respectivement, chez l'homme et chez la femme.

Les projections de l'incidence et de la mortalité pour 2011 sont données dans le tableau 5.II.

Tableau 5.II : Projection de l'incidence des leucémies chroniques et de la mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et Inca, 2011)

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
2 144	3,6	609	0,8	1 654	2,1	448	0,3

Taux standardisés sur l'âge pour la population mondiale pour 100 000 personnes-années

Entre 1980 et 2005, le taux annuel moyen d'incidence a augmenté très légèrement, de 0,6 % chez l'homme et de 1,2 % chez la femme. Ce taux fléchissait entre 2000 et 2007 mais les difficultés d'enregistrement de cette pathologie laissent penser que le taux d'incidence est probablement sous estimé. L'évolution prévue pour 2011 est une très légère augmentation.

Exposition professionnelle aux pesticides et leucémies

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et leucémies sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. L'analyse de ces données sera articulée de la façon suivante : la synthèse des résultats des méta-analyses

réalisées sur le sujet fera l'objet de la première partie. Seront abordés ensuite les résultats de cohortes concernant l'association entre une exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble et le risque de leucémies. Dans une troisième partie, les résultats seront présentés par familles chimiques. Il s'agira essentiellement de données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*. Cette analyse ne portera pas sur les études cas-témoins.

Méta-analyses

Plusieurs auteurs ont synthétisé la littérature épidémiologique de façon systématique et ont réalisé des méta-analyses portant sur les risques de cancers résultant d'une exposition professionnelle aux pesticides. Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1995 ; Acquavella et coll., 1998 ; Mehri et coll., 2007 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008 ; Jones et coll., 2009) (tableau 5.III). Parmi ces études, trois portent spécifiquement sur les leucémies (Keller-Byrne et coll., 1995 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008) dont une considère uniquement les formes myéloïdes (Van Maele-Fabry et coll., 2007), une étude porte sur les cancers hématopoïétiques (Mehri et coll., 2007), et trois sur l'ensemble des cancers (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Ces méta-analyses ont inclus entre 5 et 30 enquêtes épidémiologiques publiées entre 1979 et 2005 (tableau 5.III). Selon les activités professionnelles considérées, trois méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1995 ; Acquavella et coll., 1998), deux concernent l'exposition de travailleurs en industrie de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2008) et produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) et deux se rapportent à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole (Mehri et coll., 2007 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007). Les résultats de ces méta-analyses (valeurs combinées des estimateurs de risque et intervalles de confiance à 95 %) sont repris dans la figure 5.1.

Toutes ces méta-analyses soulignent un excès de risque de survenue de leucémies allant de 7 % à 43 % chez les professionnels exposés aux pesticides, comparé à la population générale. Cette augmentation de risque atteint un niveau de significativité statistique dans trois méta-analyses sur les sept (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Van Maele-Fabry et coll., 2008), elle est à la limite de la significativité statistique pour deux (Keller-Byrne et coll., 1995 ; Van Maele-Fabry et coll., 2007) et cette augmentation n'est pas significative dans les deux dernières méta-analyses (Mehri et coll., 2007 ; Jones et coll., 2009).

Rappelons que ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes : Acquavella et coll. (1998) ont réactualisé la méta-analyse de Blair et coll. (1992), et un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2008) avec un excès de risque de survenue de leucémies de 43 %. Concernant les familles chimiques de pesticides, des données sont disponibles pour les phénoxy herbicides dans deux méta-analyses (Van Maele-Fabry et coll., 2008 ; Jones et coll., 2009). Elles ont toutes deux rapporté une augmentation non significative du risque de leucémie chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides pris dans leur ensemble.

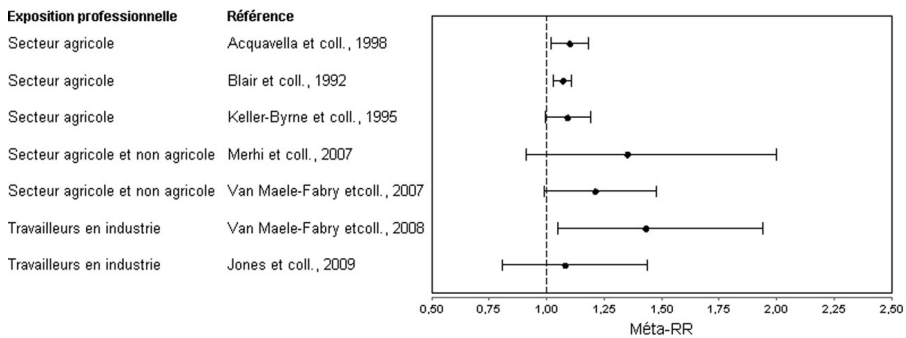


Figure 5.1 : Résultats des méta-analyses sur l’association entre l’exposition professionnelle aux pesticides et les leucémies (méta-RR et intervalle de confiance)

La plupart des auteurs des sept méta-analyses ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Plusieurs regroupements d’études ont été réalisés afin d’en identifier la (les) cause(s). Les regroupements d’études selon le type d’enquête épidémiologique n’ont pas permis de mettre en évidence une augmentation de risque liée plus spécifiquement à un type d’enquête par rapport aux autres. En effet, des résultats discordants ont été rapportés : sur les quatre méta-analyses ayant combiné des études de cohortes, deux ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (Van Maele-Fabry et coll., 2007 et 2008) alors que les deux autres non (Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Il en va de même pour les études cas-témoins : une méta-analyse a montré une augmentation significative du risque (Keller-Byrne et coll., 1995) tandis que deux auteurs n’ont pas mis en évidence une telle augmentation (Acquavella et coll., 1998 ; Mehri et coll., 2007). Enfin, dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. (2007), des résultats divergent selon le type de leucémie myéloïde concerné : pas d’augmentation de risque dans le cas de leucémie myéloïde aiguë ; augmentation à la limite de la significativité statistique pour la leucémie myéloïde chronique ; et quand le type de leucémie myéloïde (aiguë ou chronique) n’est pas précisé, une augmentation significative est rapportée.

En résumé, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de leucémies ont globalement rapporté une augmentation du risque mais un degré de significativité statistique n'a été atteint que pour trois méta-analyses sur les sept. Pour deux méta-analyses, les résultats étaient à la limite de la significativité statistique et pour les deux dernières, il n'y avait pas de significativité statistique. Aucune grande cohérence n'a pu être observée entre les résultats de ces différentes méta-analyses que ce soit selon le groupe d'exposition considéré (agriculteur, industriel), selon le type d'étude épidémiologique (cas-témoins, cohortes) ou selon le type de leucémie étudiée. Par ailleurs, la forte hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques requiert une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Études de cohortes : pesticides tous types confondus

Dans cette section, seuls seront repris les résultats des enquêtes de cohorte ayant étudié la relation entre l'exposition aux pesticides tous types confondus et les leucémies. Les cohortes focalisant sur un (des) type(s) ou famille(s) spécifique(s) de pesticide seront analysées dans les sections suivantes.

Agricultural Health Study (AHS)

Au sein de l'importante cohorte prospective nord-américaine AHS, l'incidence des leucémies observée chez les applicateurs exploitants agricoles, applicateurs professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas augmentée et n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale (tableau 5.IV). Les valeurs observées lors de la dernière réévaluation (Koutros et coll., 2010) incluant les données jusqu'au 31 décembre 2006 sont tout à fait comparables à celles rapportées par Alavanja et coll. (2005) incluant les données observées jusqu'en décembre 2002 et elles ne montrent aucune augmentation de risque.

Sachant qu'un taux plus faible d'incidence était observé dans l'AHS pour l'ensemble des cancers, Koutros et coll. (2010) ont voulu tenir compte de ce facteur en calculant des ratios d'incidence standardisés (SIR) relatifs (rSIR) en divisant la valeur observée pour un cancer donné par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celui considéré. Selon cette approche, les valeurs de rSIR observées sont légèrement supérieures à celles des SIR mais sans atteindre un degré de significativité statistique. Les valeurs les plus élevées ont été observées pour les leucémies myéloïdes aiguës tant chez les applicateurs exploitants agricoles que chez leurs conjoints (tableau 5.IV). Les résultats suggèrent également que le risque serait limité aux lymphomes impliquant des cellules B, une augmentation du risque étant observée aussi bien chez les applicateurs exploitants agricoles que chez leurs conjoints.

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

Cohortes autres que l'AHS

Les enquêtes épidémiologiques autres que l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et les leucémies sont reprises dans le tableau 5.V. Cette liste n'est pas exhaustive et afin d'éviter autant que possible toute redondance entre les études, pour chaque localisation géographique et pour un même groupe d'exposition, n'ont été retenues que les études les plus récentes ou les plus complètes. Vingt huit études ont ainsi été sélectionnées : 16 études européennes, huit études issues d'Amérique du Nord et quatre d'autres parties du monde (Australie, Amérique Centrale).

La plus importante étude européenne est celle de Pukkala et coll. (2009) qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de cinq pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de leucémies chez les agriculteurs (hommes ou femmes) ni chez les jardiniers. Une légère augmentation non significative d'incidence a été rapportée pour les femmes pratiquant le métier de jardinier.

Deux études Irlandaises ont rapporté des données contradictoires sur l'incidence et la mortalité chez des agriculteurs et autres travailleurs agricoles (Dean, 1994 ; Kelleher et coll., 1998) : alors qu'un risque significativement augmenté d'incidence de leucémies lymphoïdes (chroniques et aiguës) et de leucémies myéloïdes aiguës chez les agriculteurs masculins a été rapporté par Kelleher et coll. (1998), une diminution de la mortalité, jusqu'à atteindre un degré de significativité statistique, a été observée chez les agriculteurs par Dean (1994) et plus spécifiquement pour la forme myéloïde de leucémies. En Grande-Bretagne, d'une manière générale, des risques accrus de mortalité et d'incidence ont été rapportés chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole, mais sans atteindre de significativité statistique (Frost et coll., 2011). Ces valeurs sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes.

En France, un risque significativement augmenté de décès par suite de leucémies a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles (Viel et Richardson, 1993) et une augmentation non significative a été observée chez des travailleurs dans la lutte contre les nuisibles urbains (Ambroise et coll., 2005).

La grande majorité des études européennes, soit neuf études, ont été réalisées en Italie. Aucune augmentation de risque de leucémies chez les travailleurs agricoles ou utilisateurs de pesticides possédant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques n'est apparue dans les trois études d'Italie du Nord (Torchio et coll., 1994 ; Bucci et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005) à l'exception d'une légère augmentation non significative observée chez les femmes et plus spécifiquement pour les leucémies myéloïdes (Nanni et coll., 2005). Une réduction significative du risque a même été rapportée par Bucchi et coll. (2004) pour les leucémies lymphoïdes. Des observations plus contradictoires émanent des cinq études d'Italie Centrale : une réduction non significative de risque de mortalité par suite de leucémies chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence dans la Province de Rome a été mentionnée (Figa-Talamanca et coll., 1993a) alors qu'une augmentation non significative de risque a été rapportée pour les travailleurs agricoles d'Aprilia (Faustini et coll., 1993) et qu'une mortalité significativement accrue a été observée chez les utilisateurs de pesticides (hommes et femmes combinés) de la Province de Viterbo possédant une licence (Sperati et coll., 1999). Comme dans l'étude de Nanni et coll. (2005), les valeurs les plus élevées apparaissent pour les femmes et pour les leucémies myéloïdes (Sperati et coll., 1999). Des risques augmentés mais non significatifs ont été rapportés pour les applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome (Figa-Talamanca et coll., 1993b), chez des travailleurs engagés dans des opérations anti-malaria en Sardaigne (Cocco et coll., 2005) et chez les propriétaires de serres horticoles de Santa Marinella et leurs conjoints alors qu'un risque fortement augmenté et de façon significative apparaît chez leurs descendants adultes directs (fils et/ou filles) (Settimi et coll., 1998).

Des résultats controversés apparaissent également entre les études nord-américaines (États-Unis/Canada) : un risque de mortalité par leucémie (et plus particulièrement pour la forme myéloïde) significativement diminué a été observé chez les agriculteurs par Semenciw et coll. (1994) alors que Linos et coll. (1978) montrent une incidence significativement augmentée. Il faut signaler que cette étude est limitée par l'absence d'ajustement par rapport à l'âge du nombre de cas attendus. Dans la cohorte de propriétaires et ouvriers agricoles suivie par Stark et coll. (1987, 1990), une diminution non significative tant de l'incidence que de la mortalité a été observée. Un risque accru de façon non significative de mortalité a été observé au sein de cohortes d'applicateurs de pesticides aériens (Cantor et Silberman, 1999) et autres (Blair et coll., 1983).

Des tendances inverses ont été rapportées pour les deux études australiennes (augmentation non significative dans l'étude de Beard et coll., 2003 et diminution non significative dans l'étude de McFarlane et coll., 2010) de même que pour les deux études du Costa Rica (augmentation non significative de l'incidence dans l'étude de Wesseling et coll., 1996 et diminution non significative de la mortalité dans l'étude de Hofmann et coll., 2006).

En résumé, il est très difficile de conclure à partir des études de cohortes disponibles (AHS et autres) quant à l'existence d'une association entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et la survenue de leucémies. Les raisons principales en sont le peu de cohérence entre les résultats de ces études et leur manque de puissance. Les tendances qui semblent néanmoins ressortir sont une augmentation de risque surtout observée dans les études de mortalité qui sont nettement plus nombreuses que les études d'incidence. Il n'est pas exclu que le risque puisse davantage concerner les leucémies de type myéloïde mais les différences avec le type lymphoïde semblent peu marquées. Dans la majorité des études faisant la distinction entre les valeurs de risque selon le sexe, un risque plus élevé a été rapporté chez les femmes exposées.

Exposition aux familles ou substances actives de pesticides

Organochlorés

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés (aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, taxophène...) et les leucémies (tableau 5.VI).

Travailleurs en industrie

Plusieurs cohortes de travailleurs dans des industries ont été suivies : cinq aux États-Unis (production de chlordane, heptachlore, endrine, aldrine, dieldrine, DDT), une aux Pays-Bas (production d'aldrine, dieldrine, endrine) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés). Une augmentation non significative du risque de leucémies a été rapportée dans l'étude de Wong et coll. (1984) après exposition au DDT dans une industrie du Michigan. La dernière mise à jour du suivi de la cohorte de travailleurs dans une industrie de production et de formulation d'aldrine et dieldrine aux Pays-Bas a elle aussi montré une augmentation non significative du risque de leucémies. Les risques les plus élevés n'ont pas été observés pour les expositions les plus fortes (« *intake* » de 750 mg) mais pour des expositions modérées (« *intake* » de 540 mg) fondées sur des dosages sanguins. De même, ce ne sont pas les travailleurs occupant les postes estimés les plus exposés à l'aldrine et la dieldrine (opérateurs) qui ont montré l'augmentation de risque la plus importante (Van Amelsvoort et coll., 2009). Un cas de leucémie a également été rapporté par Rapiti et coll. (1997) chez un travailleur exposé à plusieurs organochlorés et organophosphorés dans une industrie chimique dans l'aire de travail sur les insecticides (« *insecticides work area* ») en Italie.

Agriculteurs : cohorte AHS

La relation entre l'incidence de cancers et l'utilisation de pesticides organochlorés dans la cohorte prospective AHS a été étudiée par Purdue et ses collaborateurs en 2007. Ces auteurs ont rapporté que la simple utilisation d'organochlorés (« *ever exposed* ») était associée à une augmentation du risque de leucémies à la limite de la significativité statistique. Ce risque n'augmente pas avec une augmentation de l'exposition. Quand les individus faiblement exposés sont pris comme référence, l'association disparaît. L'approche par substance active a montré des associations statistiquement significatives avec un doublement du risque de leucémies pour le lindane et l'heptachlore. Des risques relatifs supérieurs à 1,5 ont également été observés pour le chlordane, la dieldrine et le toxaphène, sans atteindre un niveau de significativité statistique. Au sein de cette même étude, en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie, pondérée par l'intensité de l'exposition, l'utilisation d'organochlorés, en général, a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de leucémies. Quand ce même type d'analyse est réalisé pour une exposition au chlordane/heptachlore, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des leucémies est observée chez les agriculteurs pour la catégorie d'exposition la plus élevée (tercile le plus élevé) (RR=2,60 ; IC 95 % [1,20-6,00]) suite à une exposition en nombre de jours durant la vie mais l'augmentation n'est plus significative après pondération par l'intensité de l'exposition.

Agriculteurs : autres cohortes

Une étude australienne a suivi des agriculteurs exposés dans le cadre d'un programme d'application d'insecticides pour la lutte contre les tiques du bétail (Beard et coll., 2003). Les insecticides utilisés ont changé au cours du temps et la cohorte a été subdivisée en différentes périodes selon l'insecticide le plus largement utilisé. Une augmentation non significative du risque de leucémies de type myéloïde a été observée chez les agriculteurs ayant principalement travaillé durant la période d'utilisation du DDT alors qu'une diminution de risque a été rapportée pour les leucémies lymphoïdes.

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) a montré une augmentation significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition au toxaphène, le risque étant plus marqué pour la forme myéloïde par rapport à la forme lymphoïde (Mills et coll., 2005). Cette étude a également rapporté des valeurs nettement supérieures observées pour les femmes, sans toutefois atteindre un niveau de significativité statistique.

Autres groupes d'exposition

En Floride, le suivi d'applicateurs de pesticides possédant une licence a rapporté une augmentation non significative de risque de mortalité par leucémie

chez ces individus quel que soit le sexe alors que l'incidence de leucémies n'est augmentée que chez les femmes (Fleming et coll., 1999a et b).

Les travailleurs exposés au DDT dans le cadre d'une opération anti-malaria en Sardaigne n'ont pas montré de risque significativement accru de décès dus à des leucémies (Cocco et coll., 2005). Deux études de cohortes se sont focalisées sur des travailleurs de Rome exposés à des organochlorés parmi d'autres pesticides : l'une, portant sur des applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville, a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Figa-Talamnaca et coll., 1993b) alors que l'autre, portant sur des travailleurs de la province ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une diminution non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993a).

En Islande, des augmentations non significatives de risque de leucémie ont été observées dans les deux sexes suite à l'utilisation de lindane pour le trempage des moutons, des valeurs plus élevées ayant été observées chez les femmes (Rafnsson, 2006).

Une augmentation non significative du risque de leucémies chez des jardiniers danois a été observée par Hansen et coll. (2007) pour la cohorte prise dans son ensemble mais une analyse tenant compte des années de naissance a mis en évidence de grandes différences de risque. Dans la sous-cohorte de jardiniers nés avant 1915 et le plus probablement exposés de manière substantielle aux pesticides utilisés fréquemment et de façon intense durant l'après-seconde guerre mondiale (incluant des organochlorés), une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été observée (SIR=2,33 ; IC 95 % [1,32-4,10]). Il y a une augmentation pour la cohorte intermédiaire mais une diminution pour les nés après 1935. Ces résultats semblent refléter l'effet bénéfique des recommandations de sécurité, des améliorations du matériel technique et des mesures législatives de contrôle pour réduire l'exposition aux pesticides. Enfin, en Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Zhong et Rafnsson, 1996). Un risque plus élevé n'a pas été observé au sein du groupe considéré comme ayant eu l'exposition la plus forte, mais une nette augmentation de risque est observée chez les femmes exposées par rapport au risque observé chez les hommes. Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

198 En résumé, les résultats de la plupart des études disponibles suggèrent l'existence d'un lien entre l'exposition aux organochlorés et le risque de leucémies.

Toutefois, peu d'entre elles ont montré un effet significatif. Les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas et il y a peu d'informations sur un agent spécifique. Les substances actives les plus fréquemment citées comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies sont le DDT, le lindane, l'heptachlore/chlordane, la dieldrine et le toxaphène sans que des effets significatifs n'aient été observés avec le DDT et la dieldrine. Rappelons que le chlordane et l'heptachlore de même que le DDT, le toxaphène et le lindane ont été classés comme agents cancérigènes possibles pour l'Homme (IARC, groupe 2B). L'aldrine, la dieldrine ont été considérés comme n'étant pas classifiables pour leur carcinogénicité (IARC, groupe 3)³².

Organophosphorés

Travailleurs en industrie

À notre connaissance, aucune cohorte de travailleurs en industrie de production ou de formulation d'organophosphorés n'a fait l'objet d'un suivi publié dans la littérature scientifique rapportant des données sur les leucémies. La seule information disponible est le cas de leucémie rapporté par Rapiti et coll. (1997) chez un travailleur exposé à plusieurs organochlorés et organophosphorés dans une industrie chimique dans la zone de travail sur les insecticides (« *insecticides work area* ») en Italie.

Agriculteurs : cohorte AHS

Plusieurs organophosphorés ont fait l'objet d'investigations au sein de la cohorte AHS : il s'agit du chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, et terbufos (tableau 5.VII). Une augmentation statistiquement significative du risque de leucémie a été observée suite à une exposition au diazinon durant la vie (Beane Freeman et coll., 2005). Bien que la significativité statistique disparaisse si la mesure tient compte de l'intensité, les auteurs considèrent ces résultats comme supportant l'existence d'une association en raison de l'augmentation constatée par le test de tendance.

Une augmentation significative du risque de leucémies est observée pour les individus les plus exposés au chlorpyrifos et au fonofos, en tenant compte de l'intensité (Lee et coll., 2004a ; Mahajan et coll., 2006b). Ce n'est pas le cas quand l'exposition est exprimée en jours au cours de la vie, ce qui est difficilement explicable, et il n'y a pas de relation exposition-réponse. Pour le fonofos, une approche tenant compte du type de leucémie a été appliquée (LLC : n=8 ; LMC : n=2 ; LMA : n=5 ; autres leucémies : n=3 ; LLA : n=0) : des estimateurs de risque élevés (non significatifs ; larges intervalles de confiance) ont

32. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

été observés pour tous les types de leucémies. Dans la catégorie d'exposition la plus élevée, les estimateurs se situaient entre 1,75 (LMA) et 3,65 (LMC) (Mahajan et coll., 2006b).

Les agriculteurs exposés au terbufos montrent un risque significativement augmenté de leucémies pour le tercile intermédiaire, quel que soit le groupe de comparaison (non-exposés ou faiblement exposés) mais le risque diminue et le degré de significativité statistique disparaît pour le tercile d'exposition le plus élevé (Bonner et coll., 2010). Un risque de leucémie augmenté de façon non significative est rapporté suite à l'exposition au malathion (Bonner et coll., 2007). Ce risque n'augmente pas avec l'exposition et est plus faible quand la mesure d'exposition tient compte de l'intensité.

Aucune donnée n'a été rapportée pour les leucémies résultant d'une exposition au coumaphos (Christensen et coll., 2010), au dichlorvos (Koutros et coll., 2008) ou au phorate (Mahajan et coll., 2006a) dans l'AHS, principalement en raison du faible nombre de cas de cancers lymphohématopoïétiques observés.

Agriculteurs : autres cohortes

En Floride, la mortalité observée dans une cohorte d'applicateurs possédant une licence est augmentée mais pas de manière significative, avec un risque supérieur pour les leucémies de type LMA (Blair et coll., 1983). Les hydrocarbures chlorés et les organophosphorés sont utilisés par la plupart de ces travailleurs (traitements contre les termites, les nuisibles des maisons, des champs, contre les rongeurs, fumigation).

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs (hommes et femmes) de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition au diazinon et au malathion. Pour le diazinon, le risque était plus marqué pour la forme myéloïde par rapport à la forme lymphoïde. Une fois encore, des valeurs de risque de leucémies nettement supérieures ont été observées pour les femmes par rapport aux hommes, jusqu'à atteindre un niveau de significativité statistique pour le malathion.

Autres groupes d'exposition

Deux études de cohortes se sont focalisées sur des travailleurs romains exposés à des organophosphorés parmi d'autres pesticides : l'une portant sur des applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Figa-Talamanca et coll., 1993b) alors que l'autre, portant sur des travailleurs de la province ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une diminution non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993a).

En Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (Zhong et Rafnsson, 1996). Ce risque n'est pas plus élevé pour le groupe considéré comme ayant eu l'exposition la plus forte, mais une nette augmentation de risque est observée chez les femmes exposées par rapport au risque observé chez les hommes. Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

En résumé, les résultats de la plupart des études disponibles suggèrent un lien entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de leucémies. Toutefois, peu d'entre elles apportent des informations sur un agent spécifique et les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas. Les agents identifiés dans la cohorte AHS comme potentiellement impliqués sont le chlorpyrifos, le fonofos, le diazinon et, dans une moindre mesure le malathion et le terbufos. Les résultats de l'étude cas-témoins nichée semblent conforter le rôle du diazinon et du malathion. La grande majorité des autres études de cohortes d'individus professionnellement exposés à des pesticides incluant des organophosphorés ont montré une augmentation non significative du risque de leucémies. Signalons qu'à plusieurs reprises des risques augmentés ont été rapportés pour l'exposition des femmes par rapport aux risques observés chez les hommes.

Triazines/triazinones

Une revue récente des études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers a été réalisée par Sathiakumar et coll. (2011). Les leucémies n'ont été que peu investiguées et les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas de preuve de l'existence d'une relation causale entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les leucémies. Les résultats des différentes études de cohortes et d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte sur le lien entre exposition aux triazines et leucémies sont synthétisés dans le tableau 5.VIII selon le groupe d'exposition.

Travailleurs en industrie

Les travailleurs de deux industries situées aux États-Unis (Alabama et Louisiane) ont été suivis et les observations ont été publiées dans cinq études de cohorte (Sathiakumar et coll., 1992 et 1996 ; Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2002 et 2003). Seule l'étude de Sathiakumar et Delzell (1997), présentant les dernières réactualisations des données de mortalité observées dans les deux industries, ont rapporté des valeurs pour les leucémies. Pour les travailleurs classés comme ayant un contact défini ou

probable avec des triazines de façon régulière ou intermittente, le nombre de morts suite à des leucémies était supérieur au nombre attendu (4/1,9) et parmi eux, trois sont décédés de LMC et un de LMA. Parmi ces quatre décès, un seulement était un travailleur de longue durée (>20 ans), les trois autres n'ont été exposés aux triazines que sur de courtes périodes (78 jours, 31 jours et 4 jours). Pour les travailleurs classés comme ayant un contact possible avec des triazines, le nombre de morts suite à des leucémies était lui aussi supérieur au nombre attendu (4/2,4) et parmi eux, deux morts résultaient de LLC, un de LMA et un de LMC. Pour aucun des deux groupes d'exposition, l'augmentation de mortalité n'est statistiquement significative et aucune augmentation en relation avec le temps écoulé depuis l'engagement du travailleur ou avec la durée d'exposition potentielle n'a pu être mise en évidence.

Agriculteurs

À notre connaissance, seules les études de cohortes réalisées dans le cadre de l'AHS rapportent des données sur des leucémies résultant d'une exposition spécifique aux triazines ou triazinones (métribuzine et atrazine). La métribuzine a entraîné une augmentation non significative de risque dans le tercile d'exposition le plus élevé avec une tendance à une relation dose-effet significative sans toutefois montrer de consistance entre les résultats selon les mesures d'expositions et les groupes de référence utilisés (Delancey et coll., 2009). Un risque réduit de leucémie a été observé suite à l'exposition des agriculteurs à l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004 ; Beane Freeman et coll., 2011).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) s'est focalisée sur les cancers lymphohématopoïétiques résultant d'une exposition à toute une série de pesticides (Mills et coll., 2005). Cette étude a montré une diminution non significative du risque de leucémies (tous types confondus) suite à une exposition à la simazine, avec des valeurs légèrement supérieures observées pour les femmes. Après analyse par type de leucémies, un risque augmenté (de façon non significative) de voir se développer une forme lymphoïde de leucémies a été observé.

En résumé, les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas d'évidence de l'existence d'une relation entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les leucémies.

Chloroacétanilides

Travailleurs en industrie

Dans l'Iowa, la dernière réactualisation des données de mortalité et d'incidence de travailleurs exposés à l'alachlore dans une industrie de production

a montré une augmentation de risque de leucémies tant en termes de mortalité que d'incidence et quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les plus fortes) sans toutefois que ces augmentations ne soient statistiquement significatives (Acquavella et coll., 2004) (tableau 5.IX). En revanche, un risque significativement accru d'incidence de LMC a été rapporté. Mais une interprétation causale de cette augmentation est peu probable étant donné qu'aucun des deux cas observés ne concernait un travailleur exposé durant au moins 5 ans et pour lequel 15 années au moins se sont écoulées depuis la première exposition. Par ailleurs, pour un des deux cas, la LMC a été diagnostiquée 3 ans seulement après la première exposition, ce qui laisse davantage penser à une exposition à un facteur étiologique précédant l'exposition à l'alachlore. Signalons également que, outre l'exposition professionnelle à l'alachlore, les travailleurs ont également pu être contaminés via l'eau potable de l'industrie, elle-même contaminée. Notons que cette cohorte de travailleurs avait déjà fait l'objet d'investigations antérieures (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996).

Agriculteurs : cohorte AHS

Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de leucémie est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition la plus élevée à l'alachlore sans toutefois atteindre un degré de significativité statistique (intervalles de confiance très larges) (Lee et coll., 2004b). Une tendance exposition-réponse a également été mise en évidence. Bien que l'interprétation de ces résultats soit limitée par le faible nombre de cas, ils suggèrent néanmoins une association possible entre l'application d'alachlore et les leucémies. Un autre chloroacétanilide a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS : le métolachlore mais le nombre de cas observé était insuffisant pour permettre une analyse (Rusiecki et coll., 2006).

En résumé, le nombre de cohortes disponibles concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides est trop faible pour permettre de conclure quant au risque de leucémies.

Hydrocarbures halogénés

Travailleurs en industrie

Aux États-Unis, le suivi de deux cohortes de travailleurs dans des unités de production de dibromo chloropropane (DBCP) de deux industries (*Down Chemical et Vesicol Chemical Corporation*) n'a mentionné aucun cas de leucémie (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995) (tableau 5.X).

Agriculteurs : autre cohorte

Les travailleurs exposés au DBCP dans des plantations de bananes au Costa Rica ont fait l'objet de deux études (Wesseling et coll., 1996 ; Hofmann et coll., 2006). La première s'est intéressée à l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Alors que chez les hommes on observe une diminution du risque de leucémies, c'est une augmentation de risque qui apparaît chez les femmes, jusqu'à atteindre un degré de significativité pour le groupe de femmes dont la première année de travail est la plus ancienne. Les auteurs considèrent cette augmentation de risque de leucémies chez les femmes comme étant une de leurs observations les plus pertinentes. Ils mentionnent toutefois que toutes ces femmes travaillaient dans la zone d'emballage dans laquelle le formaldéhyde était utilisé comme désinfectant. Or, le formaldéhyde a, entre autres, été associé aux leucémies. La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Trente décès dus à des leucémies ont été rapportés chez les hommes dans cette étude et 4 chez les femmes avec des risques de mortalité dus à cette pathologie diminués de manière non significative dans les deux sexes (Hofmann et coll., 2006).

En résumé, trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de leucémies suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés. Toutefois, aucune des cohortes retrouvées ne mentionne une éventuelle augmentation de risque de leucémies.

Carbamates-thiocarbamates

Travailleurs en industrie

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

Agriculteurs : cohorte AHS

Des données de suivi de leucémie émanant de la vaste cohorte prospective AHS ont été rapportées pour des applicateurs de pesticides exposés au butylate, au carbaryl, au carbofuran et à l'éthyl-dipropylthiocarbamate (EPTC). Les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 5.XI.

L'exposition au butylate a montré de manière consistante un risque accru de leucémies chez les applicateurs dans les groupes d'exposition les plus élevés mais sans jamais atteindre un degré de significativité statistique et sans que les tests de tendance exposition-réponse soient significatifs, quel

que soit le paramètre d'exposition utilisé (tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et quel que soit le groupe de référence (non-exposés, faiblement exposés) (Lynch et coll., 2009). Une diminution (non significative) de risque de leucémies a été observée pour la durée d'exposition (jours d'exposition au cours de la vie) au carbaryl la plus élevée et sans qu'il y ait un gradient exposition-réponses (Mahajan et coll., 2007). Concernant le carbofuran, le nombre de cas observé était insuffisant pour permettre une analyse séparée de cette pathologie lymphohématopoïétique (Bonner et coll., 2005). Les résultats portant sur les applicateurs exposés à l'EPTC montrent une association avec les leucémies : une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été observé pour la catégorie d'exposition en durée de vie la plus élevée avec un test de tendance également statistiquement significatif par rapport au groupe non-exposé. La significativité statistique se perd quand le tercile d'exposition le plus faible est pris comme groupe de comparaison de même qu'en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition, mais dans les deux cas le p de tendance reste significatif. En comparant les individus exposés (*ever exposed*) par rapport aux non exposés (*never exposed*), une augmentation non significative du risque est également observée. L'évidence qu'apportent ces résultats quant à la relation entre l'exposition à l'EPTC et le risque de leucémies doit toutefois être temporeisée par le faible nombre total de cas de leucémies observés (n=18) ainsi que par le très faible nombre d'individus inclus dans la catégorie d'exposition moyenne (n=3) (van Bemmelen et coll., 2008).

Agriculteurs : autre cohorte

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies (tous types confondus et pour la forme myéloïde) suite à une exposition au mancozèbe. Les valeurs de risque de leucémies étaient nettement supérieures (et significatives) pour les femmes par rapport aux hommes. Le mancozèbe est classé comme cancérigène probable chez l'Homme (groupe 2B) par l'*United States Environmental Protection Agency* (US-EPA, 2004). Une augmentation moins forte et non significative du risque de leucémies a été rapportée pour le manèbe. Le risque est plus élevé (mais toujours non significatives) pour la forme myéloïde et chez les femmes (Mills et coll., 2005).

En résumé, peu de données sont disponibles. Néanmoins, plusieurs résultats suggèrent un lien entre l'exposition aux carbamates et le risque de leucémies. Toutefois, ces observations sont généralement fondées sur un nombre de cas très faible. Les agents cités comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies sont l'EPTC et le mancozèbe.

Phénoxy herbicides : MCPA et 2,4-D

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

MCPA - Travailleurs en industrie et « pulvérisateurs »

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, a rapporté une augmentation non significative du risque de leucémies fondée sur 17 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD ou aux dioxines (SMR= 1,44 ; IC 95 % [0,84-2,30]) (Kogevinas et coll., 1997).

MCPA - Travailleurs en industrie

Les dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA proviennent d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lyngé et coll., 1998) (tableau 5.XII). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996). Une augmentation non significative du risque a été observée pour chacune des autres cohortes suivies. Coggon et coll. (1986) n'ont pas mis en évidence de gradient exposition-réponses, quelle que soit la mesure d'exposition (grade, durée, temps de latence depuis la première exposition) ou le groupe de comparaison (national, régional) utilisés, même si un risque particulièrement élevé (et significatif) a été observé pour la durée d'exposition la plus faible (moins d'un mois). Lyngé (1998) a rapporté des valeurs légèrement supérieures pour les hommes par rapport à celles observées pour les femmes.

MCPA – Autres cohortes

Dans les autres cohortes de professionnels exposés aux pesticides (utilisateurs de pesticides ayant une licence d'utilisation, applicateurs employés dans une société de service d'entretien des pelouses), une diminution du risque de mortalité a été observée sauf pour les applicateurs de pesticides sur les arbres et arbustes (Torchio et coll., 1994 ; Zahm, 1997).

2,4-D - Travailleurs en industrie

Les données émanant des études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-bas (Boers et coll., 2010) et au Danemark (Lyngge, 1998) sont les mêmes que celles présentées pour le MCPA vu la co-exposition existant entre MCPA et 2,4-D au sein de ces cohortes (tableau 5.XIII). Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie quant à sa mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et quant à l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011). Aucune de ces deux études n'a montré d'effet significatif sur le risque de leucémies. Une augmentation du risque est observée pour l'étude de mortalité alors que le risque pour les valeurs d'incidence se voit diminué.

2,4-D - Autres cohortes

Dans l'ensemble, le suivi de trois autres cohortes rapportant des valeurs de mortalité chez différents types d'utilisateurs de pesticides en Italie, aux États-Unis/Canada a montré des diminutions non significatives de risque de leucémies (Ritter et coll., 1990 ; Torchio et coll., 1994 ; Zahm, 1997). Ce risque s'est vu augmenté de façon non significative dans une des cohortes américaines pour les applicateurs de pesticides sur les arbres et arbustes (Zahm, 1997). L'étude islandaise présentant des valeurs d'incidence a mis en évidence un risque augmenté sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Cette augmentation de risque est nettement supérieure chez les femmes par rapport à l'augmentation observée chez les hommes (Zhong et Rafnsson, 1996).

Enfin, l'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), a montré une augmentation non significative du risque de leucémies (tous types confondus et pour les formes myéloïdes et lymphoïdes) suite à une exposition au 2,4-D. Les valeurs de risque de leucémies étaient, elles aussi, nettement supérieures (sans être significatives) pour les femmes par rapport aux hommes.

En résumé, les données épidémiologiques disponibles sur les deux phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) pour lesquels une contamination aux PCDDs/PCDFs est peu probable sont peu nombreuses et, pour un même agent, montrent peu de cohérence entre les résultats. Aucun effet significatif pertinent n'a été rapporté et si des tendances à l'augmentation de risque sont observées dans certains groupes d'exposition, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir conclure quant aux risques de leucémies que représentent ces agents.

Autres (classes de) pesticides

Il existe d'autres (classes de) pesticides ayant fait l'objet d'investigations uniquement dans l'AHS sur le risque de leucémies (tableau 5.XIV).

Glyphosate (Roundup)

Un risque de leucémies augmenté (sans atteindre de significativité statistique) uniquement pour le tercile intermédiaire a été observé pour les deux catégories d'exposition mais sans qu'il y ait de p de tendance significatif. Les auteurs de l'étude concluent à une absence d'association entre exposition au glyphosate et risque de leucémies (De Roos et coll., 2005). Cette conclusion semble confirmée par la revue récente sur le glyphosate publiée par Mink et coll. (2012).

Trifluraline

Aucune association entre l'exposition à la trifluraline et le risque de leucémie n'a été rapportée par Kang et coll. (2008), même si une augmentation non significative de risque a été observée pour la moitié la plus faible du tercile d'exposition le plus élevé (p de tendance non significatif).

Imazéthapyr

Une augmentation (non significative) de risque est observée quand le groupe présentant le niveau d'exposition le plus élevé est comparé au groupe non exposé. Des résultats similaires ont été obtenus quelle que soit la catégorie d'exposition et le groupe de référence sans toutefois que le test de tendance à l'augmentation du risque avec l'augmentation de l'exposition ne soit positif. Les auteurs de l'étude ne concluent pas à l'existence d'une association entre l'exposition à l'imazéthapyr et les leucémies (Koutros et coll., 2009).

Paraquat

Une très légère diminution (non significative) de risque de leucémies apparaît dans le groupe d'applicateurs exposés par rapport au groupe non exposé (Park et coll., 2009).

Perméthrine

Une augmentation (non significative) de risque est observée quand le groupe présentant le niveau d'exposition le plus élevé est comparé au groupe non exposé et ce, quelle que soit la catégorie d'exposition mais avec des valeurs légèrement inférieures quand on tient compte de l'intensité de l'exposition et avec des tests de tendance non significatifs (Rusiecki et coll., 2009).

En conclusion, la recherche d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de leucémies a généré une abondante littérature. Si globalement, comme en attestent les synthèses réalisées sur le sujet, les études tendent à mettre en évidence l'existence d'un tel lien, trop d'imprécisions subsistent pour pouvoir le confirmer. Sur la base des résultats des cohortes ayant investigué l'association entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et les leucémies, il semblerait qu'un risque accru soit observé pour les études de mortalité, pour l'exposition des femmes et, dans une moindre mesure pour les leucémies de type myéloïde. La pertinence de ces tendances devrait être étudiée par une approche plus systématique et méta-analytique de la littérature sur le sujet.

En dehors de l'AHS, très peu de cohortes ont présenté des résultats par famille ou substances actives de pesticides. Dans la très grande majorité des études disponibles, la définition de l'exposition de même que celle de la pathologie sont très imprécises et rendent difficile l'analyse de la contribution d'une substance active dans la survenue de leucémies ou d'une forme particulière de leucémies (Alavanja et Bonner, 2012). Cependant, les résultats de l'AHS et des autres études suggèrent l'existence d'un lien entre la survenue de leucémies et l'exposition aux organochlorés, aux organophosphorés, aux carbamates et aux chloroacétanilides. Les pesticides organochlorés les plus fréquemment cités comme responsables potentiels d'une augmentation de risque de leucémies dans le secteur agricole sont le lindane, l'heptachlore/chlordane (statistiquement significative d'après l'étude AHS) et le toxaphène (d'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte). Parmi les organophosphorés, le chlorpyrifos, le fonofos, le diazinon et, dans une moindre mesure le terbufos sont associés de manière significative à une augmentation de risque de leucémie dans le secteur agricole, d'après les données de l'AHS et de même, le malathion, mais seulement chez les femmes (d'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte). Parmi les carbamates, d'après les données de l'AHS, l'EPTC est associé de manière significative à une augmentation de risque en secteur agricole pour la catégorie d'exposition en durée de vie la plus élevée. D'après une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie, une augmentation statistiquement significative du risque de leucémies a été rapportée suite à une exposition au fongicide dithiocarbamate mancozèbe. Les valeurs de risque de leucémies étaient nettement supérieures (et significatives) pour les femmes par rapport aux hommes. Pour les chloroacétanilides, c'est seulement dans l'industrie de production de l'alachlore qu'un risque significativement accru d'incidence de leucémies de type myéloïde chronique a été rapporté. Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de leucémie est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition à l'alachlore la plus élevée sans toutefois atteindre le seuil de significativité (mais avec une tendance exposition-réponse). Ces résultats suggèrent une association possible entre l'exposition à l'alachlore et les leucémies.

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** (suppl 1) : 39-45

ALAVANJA MCR, BONNER MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012, **15** : 238-263

AMBROISE D, MOULIN J-J, SQUINAZI F, PROTOIS J-C, FONTANA J-M, WILD P. Cancer mortality among municipal pest-control workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 387-393

BEANE FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP et coll. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 1070-1079

BEANE FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **19** : 1253-1259

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, McMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 724-730

BECHER H, FLESCH-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321

BÉLOT A, VELTEN M, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, LAUNOY G, et coll. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint Maurice, InVS, 2008 : 1-132

BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W, LUDWIG WD, MATUTES E, et coll. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, **9** : 1783-1786

BLAIR A, GRAUMAN DJ, LUBIN JH, FRAUMENI JF. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J Natl Cancer Inst* 1983, **71** : 31-37

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BOERS D, PORTENGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31

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

BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMECI M, ALAVANJA MCR. Occupational exposure to carboburan and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289

BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877

BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987, **82** : 1-406

BUCCI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R, et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256

BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590

BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30

CANTOR KP, SILBERMAN W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 239-247

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

COCCO P, FADDA D, BILLAI B, D'ATRI M, MELIS M, BLAIR A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res* 2005, **65** : 9588-9594

COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALE J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454

COGLIANO VJ, GROSSE Y, BAAN RA, STRAIF K, SECRETAN MB, et coll. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1205-1208

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

DEAN G. Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancer in agricultural workers in the Republic of Ireland. *J Epidemiol Community Health* 1994, **48** : 364-368

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

DESCHLER B, LÜBBERT M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006, **107** : 2099-2107

FALINI B, TIACCI E, MARTELLI MP, ASCANI S, PILERI SA. New Classification of Acute Myeloid Leukemia and Precursor-related Neoplasms: Changes and Unsolved Issues. *Discov Med* 2010, **10** : 281-292

FAUSTINI A, FORASTIERE F, DI BETTA L, MAGLIOLA EM, PERUCCI CA. Cohort study of mortality among farmers and agricultural workers. *Med Lav* 1993, **84** : 31-41

FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P, BASCHERINI S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the Province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993a, **22** : 579-583

FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P. Mortality in a cohort of pesticide applicators in an urban setting. *Int J Epidemiol* 1993b, **22** : 674-676

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 1999a, **56**: 14-21

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999b, **41**: 279-288

FROST G, BROWN T, HARDING A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011, **61** : 303-310

GALLO RC. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011, **24** : 559-565

HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33** : 465-469

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

IACOBUCCI I, PAPAYANNIDIS C, LONETTI A, FERRARI A, BACCARANI M, MARTINELLI G. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments. *Curr Hematol Malig Rep* 2012, **7** : 133-143

INSERM Cancer et environnement. Collection Expertise Collective Inserm, Editions Inserm, Paris, 2008 : 889p

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Some thyrotropic agents. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2001. Lyon, France: IARC

INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. (Eds) World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 2001

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

KANG D, PARK SK, BEANE FREEMAN L, LYNCH CF, KNOTT CE, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2008, **107** : 271-276

KELLEHER C, NEWELL J, MACDONAGH-WHITE C, MACHALEE, EGANE, et coll. Incidence and occupational pattern of leukaemias, lymphomas, and testicular tumours in Western Ireland over an 11 year period. *J Epidemiol Community Health* 1998, **52** : 651-656

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analysis of leukemia and farming. *Environ Res* 1995, **71** : 1-10

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

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

KOUTROS S, LYNCH CF, MA X, LEE WJ, HOPPIN JA, et coll. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009, **124** : 1206-1212

KOUTROS S, MAHAJAN R, ZHENG T, HOPPIN JA, MA X, et coll. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008, **19** : 59-65

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

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

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

LINOS A, KYLE RA, ELVEBACK LR, KURLAND LT. Leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1965-1974. *Mayo Clin Proc* 1978, **53** : 714-718

LYNCH SM, MAHAJAN R, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the agricultural health study (AHS). *Environ Res* 2009, **109** : 860-868

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

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MONACO A, SIM MR. Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 273-280

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, et coll. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

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

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

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, et coll. Fonofos exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114** : 1838-1842

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1205-1209

MAYNADIE M Expositions professionnelles responsables d'hémopathie maligne. *Traité d'hématologie* Elsevier-Masson, 2011

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

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

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

NANNI O, RAVAIOLI A, BUCCHI L, FALCINI F, RICCI R, et coll. Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in norther Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 337-344

OKANO M. Haematological associations of Epstein-Barr virus infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000, **13** : 199-214

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

PARK SK, KANG D, BEANE FREEMAN L, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the Agricultural Health Study. *Int J Occup Environ Health* 2009, **15** : 274-281

PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPAREN P, et coll. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790

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

QUESTEL F Hémopathies malignes d'origine professionnelle. Traité de pathologie-toxicologie professionnelle Elsevier-Masson, 2011

RABIN KR, WHITLOCK JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009, **14** : 164-173

RAFNSSON V, GUNNARSDOTTIR H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989, **18** : 146-151

RAFNSSON V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 185-189

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

RITTER L, WIGLE DT, SEMENCIW RM, WILKINS K, RIEDEL D, MAO Y. Mortality study of Canadian male farm operators: cancer mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *Med Lav* 1990, **81** : 499-505

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

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

RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586

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

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

SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612

SATHIAKUMAR N, MACLENNAN PA, MANDEL J, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011, **41** (suppl 1) : 1-34

SEMENCIW RM, MORRISON HI, MORISON D, MAO Y. Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada. *Can J Public Health* 1994, **85** : 208-211

SETTIMIL, RAPITI E, FORASTIERE F, FANO V, PUPP N, et coll. Cancer among greenhouse owners and their relatives: results of a pilot study. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 88-89

SOUSSI T, LEBLANC T, BARUCHEL A, SCHAISON G. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in cancer-prone families: a review. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993, **35** : 33-36

SPERATI A, RAPITI E, SETTIMI L, QUERCIA A, TEREZONI B, FORASTIERE F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 142-146

STARK AD, CHANG H-G, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of mortality among New York state farm bureau members. *Arch Environ Health* 1987, **42** : 204-212

STARK AD, CHANG H-G, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York state farm bureau members. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 155-162

TORCHIO P, LEPORE AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L, et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191

US-EPA. Health and Environmental Effects Profile for Mancozeb. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., 2004

VALENSI F. Classification des leucémies aiguës : nouvelles approches de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). *Rev Fr Lab* 2002, **344** : 19-24

VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JG, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225

VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE FREEMAN LE, COBLEJ, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1541-1546

VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, LISON D. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 457-478

VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, MERTENS C, LISON D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2008, **106** : 121-137

VARDIMAN JW, HARRIS NL, THIELE J, BRUNNING RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms *Blood* 2002, **100** : 2292-2302

VARDIMAN JW, THIELE J, ARBER DA, BRUNNING RD, BOROWITZ MJ, et coll. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009, **114** : 937-951

VIEL J-F, RICHARDSON ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993, **37** : 771-777

WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83

WANG Y, LEWIS-MICHEL EL, HWANG S-A, FITZGERALD EF, STARK AD. Cancer incidence among a cohort of female farm residents in New York State. *Arch Environ Health* 2002, **57** : 561-567

WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131

WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 15-24

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

ZHONG Y, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1117-1124

Tableau 5.III : Méta-analyses réalisées sur le risque de leucémies en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études ^a	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de leucémies [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p (χ^2)
Blair et coll., 1992 (mortalité)	Agriculteurs 1981-1990	23	Ensemble	1,07 [1,03-1,11]	(1,09 chi carré)
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll., 1992) (mortalité)	Agriculteurs 1980-1994	27	Ensemble	1,10 [1,02-1,18]	<1 x 10 ⁻⁵
		10	Cohortes	1,00 [0,91-1,11]	0,02
		7	Cas-témoins	1,11 [0,96-1,27]	0,13
		10	PMR	1,17 [1,07-1,28]	0,0004
Keller-Byrne et coll., 1995 ^b (incidence + mortalité)	Agriculteurs 1981-1994	19	Ensemble	1,09 [0,997-1,19]	NR
		10	Cas-témoins	1,23 [1,17-1,29]	
		12	Non utilisation de certificats de décès	0,99 [0,92-1,06]	
		8	Études hors États-Unis	0,97 [0,91-1,03]	
Mehri et coll., 2007 (incidence)	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1990-2005	5	Cas-témoins	1,35 [0,91-2,00]	0,00
Van Maele-Fabry et coll., 2007 ^b (incidence + mortalité)	Exposition professionnelle aux pesticides (agriculteurs, applicateurs, industriels) 1979-2005		Cohortes :		
		17	LM	1,21 [0,99-1,48]	1,064 x 10 ⁻⁵
		9	Agriculteurs	1,03 [0,86-1,23]	7,699 x 10 ⁻⁴
		5	Applicateurs	2,14 [1,39-3,31]	0,603
		2	Industriels	6,32 [1,90-21,01]	0,5
		5	LMA	1,55 [1,02-2,34]	8,146 x 10 ⁻³
		3	LMC	2,00 [0,62-6,43]	2,851 x 10 ⁻²
			Cas-témoins :		
		12	LMA	1,00 [0,87-1,17]	0,767
		9	LMC	1,25 [0,99-1,57]	0,349
4	Non précisé	1,40 [1,09-1,81]	0,167		

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études ^a	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de leucémies [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p (χ^2)
Van Maele-Fabry et coll., 2008 ^b (incidence + mortalité)	Travailleurs en industrie de production de pesticides 1984-2004	12	Cohortes	1,43 [1,05-1,94]	6,417
		4	Non phénoxy herbicides ^c	1,90 [0,90-3,98]	0,477
		2	Organochlorés	1,52 [0,45-5,11]	0,270
		7	Phénoxy herbicides	1,31 [0,93-1,84]	3,855
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	30	Cohortes	1,08 [0,81-1,44]	<0,001
		20	Phénoxy herbicides	1,02 [0,71-1,46]	<0,001

^a Nombre d'études mentionnées ; ^b Méta-analyse portant spécifiquement sur les leucémies ; ^c Inclus des organochlorés, chloroacétanilides, triazines

LMA : Leucémie myéloïde aiguë ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; LM : Leucémie myéloïde ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée ; PMR : *Proportional Mortality Ratio*

Tableau 5.IV : Incidence des différentes formes de leucémies et mortalité dans l'Agricultural Health Study

Références	Leucémies	Applicateurs exploitants agricoles	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]			
Alavanja et coll., 2005	Ensemble	0,91 [0,71-1,15] (n=70)	0,74 [0,43-1,19] (n=17)
Koutros et coll., 2010	Ensemble	0,96 [0,81-1,14] (n=133)	0,83 [0,58-1,14] (n=37)
	Lymphoïdes	0,97 [0,75-1,22] (n=70)	0,85 [0,49-1,36] (n=17)
	LLA	- (n=3)	- (n=1)
	LLC	1,01 [0,78-1,30] (n=61)	0,95 [0,55-1,55] (n=16)
	Myéloïdes	0,97 [0,74-1,25] (n=58)	0,80 [0,47-1,26] (n=18)
	LMA	1,04 [0,75-1,41] (n=42)	0,98 [0,56-1,59] (n=16)
	LMC	0,81 [0,44-1,35] (n=14)	- (n=2)
Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) [IC 95 %]^b			
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,13 [0,95-1,35] (n=133)	1,15 [0,83-1,59] (n=37)
	Lymphoïdes	1,14 [0,90-1,44] (n=70)	1,17 [0,73-1,89] (n=17)
	LLA	- (n=3)	- (n=1)
	LLC	1,19 [0,93-1,54] (n=61)	1,32 [0,80-2,15] (n=16)
	Myéloïdes	1,14 [0,88-1,47] (n=58)	1,10 [0,69-1,75] (n=18)
	LMA	1,23 [0,90-1,66] (n=42)	1,35 [0,82-2,21] (n=16)
	LMC	0,95 [0,56-1,60] (n=14)	- (n=2)
Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	0,85 [0,68-1,04] (n=91)	1,09 [0,75-1,53] (n=33)
Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]^c			
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,59 [1,29-1,96]	2,10 [1,49-2,97]

^a Pour les applicateurs professionnels, le ratio d'incidence standardisé est égal à 0,92 (IC 95 % [0,25-2,36] ; n=4) dans l'étude de Alavanja et coll. (2005). Dans l'étude de Koutros et coll. (2010), le ratio d'incidence standardisé est égal à 0,93 (IC 95 % [0,37-1,92] ; n=7) pour l'ensemble des leucémies, et à 1,24 (IC 95 % [0,40-2,88] ; n=5) pour les leucémies lymphoïdes ; ce ratio n'a pu être déterminé pour les LLA, les LLC, les leucémies myéloïdes (ensemble), les LMA et les LMC compte tenu du trop faible nombre de cas observés (respectivement, n=2 ; n= 3 ; n=2 ; n=1 ; n=1).

^b Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) = Ratio d'incidence standardisé pour le site x divisé par le ratio d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio d'incidence standardisé pour le site x (SIRx/SIRcancers-SIRx)

^c Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) = Ratio de mortalité standardisé pour le site x divisé par le ratio de mortalité standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio de mortalité standardisé pour le site x (SMRx/SMRcancers-SMRx)

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë ; LMA : Leucémie myéloïde aiguë ; LLC : Leucémie lymphocytaire chronique ; LMC : Leucémie myéloïde chronique

Tableau 5.V : Enquêtes de cohorte autres que l’*Agricultural Health Study* sur le lien entre exposition aux pesticides (tous types confondus) et leucémies

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Ambroise et coll., 2005	France	Travailleurs dans la lutte contre les nuisibles urbains (hommes)	1	SMR	4,42 [0,11-24,64]
Beard et coll., 2003	Australie	Travailleurs dans la lutte contre les tiques (insecticides), toutes les périodes, toutes les durées (hommes)			
		Leucémies	7	SMR	1,79 [0,66-3,89]
		Leucémies	7	SIR (mortalité)	1,24 [0,36-4,29]
		LL	?	SIR (mortalité)	1,42 [0,18-11,54]
		LM	?	SIR (mortalité)	1,15 [0,25-5,39]
Blair et coll., 1983	États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides ayant une licence : hydrocarbures chlorés, organophosphorés (utilisés dans la plupart des catégories de contrôle des nuisibles) (hommes)			
		Leucémies	4	SMR	1,33 [0,36-3,41] ^a
		LMA	3	SMR	3,33 [0,69-9,73] ^a
Bucci et coll., 2004	Italie du Nord (Forli, Emilie Romagne)	Travailleurs agricoles (hommes)			
		Leucémies	96	ASMR	0,76 [0,62-0,93]^a
		LL	23	ASMR	0,49 [0,26-0,92]
		LM	45	ASMR	1,00 [0,60-1,68]
		Autres	28	ASMR	0,79 [0,43-1,47]
Cantor et Silberman, 1999	États-Unis	Applicateurs de pesticides aériens (hommes)			
		Leucémies	14	SMR	1,18 [0,64-1,98]
		LMA	5	SMR	1,42 [0,46-3,32]
		LLC	3	SMR	1,71 [0,34-5,00]
		LMC	3	SMR	1,68 [0,34-4,92]
		Instructeurs (=groupe de comparaison)	4	SMR	0,34 [0,09-0,86]
		Applicateurs/instructeurs (exposés/non-exposés)	-	Rate ratio	3,35 [1,30-8,50]
Cocco et coll., 2005	Sardaigne	Opérations anti-malaria : travailleurs exposés au DDT (hommes)	24	SMR	1,07 [0,72-1,59]
		RR=E (exposés)/NE (non-exposés)	18	RR (E/NE)	0,9 [0,40-2,20]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Dean, 1994	Irlande	Agriculteurs et autres travailleurs agricoles			
		Hommes + femmes :			
		Leucémies	398	SMR	0,91 [0,83-1,01] ^a
		LL	177	SMR	1,02 [0,88-1,18] ^a
		LM	151	SMR	0,81 [0,69-0,94]^a
		Autres	70	SMR	0,93 [0,73-1,18] ^a
		Hommes :			
		Leucémies	298	SMR	0,88 [0,79-0,99]^a
		LL	138	SMR	0,98 [0,83-1,16] ^a
		LM	114	SMR	0,81 [0,68-0,97]^a
		Autres	46	SMR	0,80 [0,58-1,07] ^a
		Femmes :			
		Leucémies	100	SMR	1,02 [0,83-1,24] ^a
		LL	39	SMR	1,19 [0,85-1,62] ^a
		LM	37	SMR	0,79 [0,55-1,10] ^a
Autres	24	SMR	1,30 [0,83-1,92] ^a		
Faustini et coll., 1993	Italie (Aprilia)	Travailleurs agricoles			
		Hommes	6	SMR	1,54 [0,56-3,37]
		Femmes	/	SMR	/
Figa-Talamanca et coll., 1993a	Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)	2	SMR (P)	0,52 [0,06-1,87]
		Références : taux provinciaux (P), taux nationaux (N)		SMR (N)	0,60 [0,07-2,15]
Figa-Talamanca et coll., 1993b	Italie (ville de Rome)	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome (hommes)	1	SMR	2,5 [0,03-13,91]
Frost et coll., 2011	Grande-Bretagne	Utilisateurs de pesticides à usage agricole			
		Hommes	26	SMR	0,96 [0,66-1,42]
		Femmes	2	SMR	2,83 [0,71-11,3]
		Hommes + femmes	28	SMR	1,01 [0,67-1,47] ^a
		Hommes	51	SIR	1,05 [0,80-1,39]
		Femmes	2	SIR	1,57 [0,39-6,29]
Hommes + femmes	53	SIR	1,06 [0,79-1,40] ^a		

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Hofmann et coll., 2006	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes + femmes)			
		Leucémies + leucopénies			
		Références : taux nationaux (N), taux locaux (L)			
		Hommes : N	30	SMR	0,85 [0,57-1,21]
		Hommes : L	30	SMR	0,94 [0,64-1,35]
		Femmes : N	4	SMR	0,86 [0,23-2,20]
Kelleher et coll., 1998	Irlande (Occidentale)	Femmes : L	4	SMR	0,69 [0,19-1,76]
		Hommes + femmes : N	34	SMR	0,85 [0,59-1,18] ^a
		Hommes + femmes : L	34	SMR	0,90 [0,63-1,25] ^a
		Agriculteurs (hommes)			
		LLA	?	SIR	1,87 [1,13-2,92]
		LLC	?	SIR	1,88 [1,34-2,56]
Linos et coll., 1978	États-Unis (Olmsted county, Minnesota)	LMA	?	SIR	1,81 [1,09-2,83]
		Leucémie à tricholeucocytes	?	SIR	2,03 [0,75-4,43]
		Autre/agriculture : LLA	?	SIR	1,00 [0,06-+++]
		Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes + femmes) (Remarque : pas d'ajustement par rapport à l'âge pour le calcul du nombre attendu)	8	SIR	2,86 [1,23-5,63]^a
MacFarlane et coll., 2010	Australie	Travailleurs exposés aux pesticides (production agricole et autres productions primaires incluant les agriculteurs, travailleurs dans l'industrie chimique incluant fabrication et distribution) (hommes)	25	SIR	0,88 [0,60-1,31]
Nanni et coll., 2005	Italie du Nord (Province de Forli)	Travailleuses agricoles (femmes)			
		Leucémies	80	ASMR	0,81 [0,65-1,01] ^a
		LL	22	ASMR	0,64 [0,31-1,30]
		LM	41	ASMR	1,07 [0,63-1,83]
		Autres	17	ASMR	0,65 [0,30-1,39]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Pukkala et coll., 2009	Pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège, Suède, Finlande)	Agriculteurs :		
		Hommes	4 370	SIR 1,00 [0,97-1,03]
		Femmes	704	SIR 0,99 [0,92-1,06]
		Hommes + Femmes	5 074	SIR 1,00 [0,94-1,06] ^a
		Jardiniers :		
		Hommes	992	SIR 0,97 [0,91-1,04]
		Femmes	790	SIR 1,03 [0,96-1,11]
		Hommes + Femmes	1 782	SIR 1,00 [0,94-1,06] ^a
		Agriculteurs + jardiniers		
		Hommes	5 362	SIR 0,99 [0,93-1,06] ^a
Femmes	1 494	SIR 1,01 [0,95-1,08] ^a		
Hommes + Femmes	6 856	SIR 1,00 [0,94-1,06] ^a		
Rafnsson et Gunnarsdottir, 1989	Islande	Agriculteurs hommes Leucémies + leucopénies	7	SMR 1,60 [0,64-3,30]
Semenciw et coll., 1994	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta)	Agriculteurs (hommes)	357	SMR 0,85 [0,77-0,95]
		Leucémies	132	SMR 0,94 [0,79-1,12]
		LL	127	SMR 0,78 [0,65-0,93]
Settimi et coll., 1998	Italie (Santa Marinella)	Propriétaires de serres horticoles (de fleurs) (hommes + femmes)	2	SMR 2,9 [0,5-9,1]
		Conjoints	1	SMR 2,9 [0,1-13,6]
		Fils et filles adultes	2	SMR 6,9 [1,2-22,7]
Sperati et coll., 1999	Italie Centrale (Province de Viterbo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques		
		Hommes + femmes :		
		Leucémies	18	SMR 1,75 [1,04-2,77]^a
		LL	4	SMR 1,68 [0,46-4,30] ^a
		LM	12	SMR 2,69 [1,39-4,70]^a
		Autres	2	SMR 0,60 [0,07-2,15] ^a
		Hommes :		
		Leucémies	10	SMR 1,44 [0,69-2,64]
		LL	3	SMR 1,68 [0,35-4,91]
		LM	7	SMR 2,43 [0,98-5,00]
Autres	0	SMR /		

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
		Femmes :			
		Leucémies	8	SMR	2,41 [1,04-4,76]
		LL	1	SMR	1,69 [0,04-9,41]
		LM	5	SMR	3,14 [1,02-7,33]
		Autres	2	SMR	1,79 [0,22-6,46]
Stark et coll., 1987	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)	18	SMR	0,90 [0,53-1,42] ^a
Stark et coll., 1990	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)			
		Leucémies	17	SIR	0,71 [0,41-1,13] ^a
		LM	10	SIR	0,85 [0,41-1,57] ^a
Torchio et coll., 1994	Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques (hommes)	27	SMR	0,75 [0,49-1,08]
Viel et Richardson, 1993	France	Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes)	310	SMR	1,33 [1,19-1,49]
Wang et coll., 2002	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'état de New York (propriétaires et ouvriers agricoles – femmes)	1	SIR	0,13 [0,00-1,02]
Wesseling et coll., 1996	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes			
		Hommes	14	SIR	0,97 [0,53-1,64]
		Femmes	5	SIR	2,74 [0,89-6,39]
		Hommes + femmes	19	SIR	1,17 [0,70-1,82] ^a
Zahm, 1997	États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une entreprise d'entretien de pelouses			
		Tous les employés (hommes + femmes) : leucémie + leucopénie	3	SMR	0,60 [0,12-1,75]
		Tous les applicateurs (hommes)	1	SMR	0,35 [0,00-1,97]

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë ; LMA : Leucémie myéloïde aiguë ; LLC : Leucémie lymphocytaire chronique ; LMC : Leucémie myéloïde chronique ; LL : Leucémie lymphocytaire ; LM : Leucémie myéloïde

^a Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.VI : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDES DE COHORTE				
DDT	Wong et coll., 1984 Cohorte historique prospective États-Unis (Michigan)	Entreprise A : la plus grande ; travailleurs dans 1 industrie (leucémie + leucopénie)	2	SMR 2,11 [0,24-7,63]
Dieldrine, aldrine (OC)	Van Amelsvoort et coll., 2009 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Industrie de production et formulation		
		Expositions basées sur dosages sanguins :		
		Toutes	3	SMR 1,14 [0,24-3,33]
		Faibles (« intake » de 270 mg de dieldrin et aldrin)	0	/
		Modérées (« intake » de 540 mg)	2	2,34 [0,28-8,48]
		Fortes (« intake » de 750 mg)	1	0,98 [0,25-5,46]
		Assistant opérateur (expositions estimées les plus fortes)	0	SMR /
		Maintenance	1	2,49 [0,06-13,89]
		Opérateur (expositions estimées les plus fortes)	2	1,56 [0,19-5,62]
		Superviseur	0	/
Insecticides (organochlorés, organophosphates)	Rapiti et coll., 1997 Cohorte rétrospective Italie	Travailleurs dans industrie chimique Exposition : « <i>ever/never</i> »	1	SMR 2,00 [0,10-9,49]
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS				
Organochlorés (ensemble)	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	11	RR 1,00 [référence]
		1-110	9	2,4 [0,9-6,5]
		111-450	8	2,3 [0,8-6,7]
		>450	9	2,4 [0,8-7,4]
p-trend=0,36				

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
		Non-exposés	11	RR 1,00 [référence]
		1-110	9	2,4 [0,9-6,5]
		111-450	10	2,7 [1,0-7,5]
		>450	7	2,0 [0,6-6,5] p-trend=0,64
Chlordane/heptachlore	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	20	RR 1,00 [référence]
		1-9	5	1,2 [0,4-3,3]
		>9	13	2,6 [1,2-6,0] p-trend=0,02
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	20	RR 1,00 [référence]
		1-9	7	1,6 [0,6-4,3]
		>9	11	2,1 [0,8-5,5] p-trend=0,10
Organochlorés (ensemble)	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	51	RR 2,0 [1,0-4,1]
Aldrine	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	22	RR 1,4 [0,8-2,7]
Chlordane	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	27	RR 1,5 [0,8-2,6]
DDT	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	30	RR 1,1 [0,6-1,9]
Dieldrine	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	10	RR 1,7 [0,8-3,6]
Heptachlore	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	22	RR 2,1 [1,1-3,9]

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	18	RR 2,0 [1,1-3,5]
Toxaphène	Purdue et coll., 2007 ^a (incidence)	A utilisé cet organochloré	14	RR 1,5 [0,8-2,9]
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE				
Insecticides	Beard et coll., 2003 Cohorte historique Australie	Travailleurs en extérieur (homme) dans le cadre d'un programme d'application d'insecticides pour lutter contre les tiques		
		Toutes les périodes d'exposition (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée	7	SMR 1,79 [0,66-3,89]
		Durée faible	2	2,51 [0,30-9,08]
		Durée moyenne	1	0,83 [0,02-4,61]
		Durée élevée	3	2,22 [0,46-6,48]
		Période DDT (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée		SMR 1,69 [0,46-4,34]
		Durée faible		2,57 [0,06-14,29]
		Durée moyenne		1,52 [0,31-4,45]
		Durée élevée		/
		Toutes les périodes d'exposition (leucémies) :		
		Quelle que soit la durée		SIR 1,24 [0,36-4,29]
		Durée faible		(mortalité) 1,34 [0,26-6,96]
		Durée moyenne		0,57 [0,06-5,02]
		Durée élevée		2,06 [0,43-9,92]
		Période DDT (LL) :		
		Quelle que soit la durée		SIR 0,90 [0,07-11,45]
				(mortalité)

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
DDT	Cocco et coll., 2005 Italie (Sardaigne)	Période DDT (LM) :			
		Quelle que soit la durée		SIR 1,64 [0,30-8,98]	
		Durée faible		(mortalité) 2,99 [0,30-29,76]	
		Durée moyenne		1,32 [0,20-8,69]	
		Durée élevée		/	
		(groupe principal : agriculteurs faisant passer du bétail dans des bains contenant des insecticides pour lutter contre les tiques)			
		Opérations anti-malaria : travailleurs exposés			
		SMR p/r taux régional :			
		Cohorte totale	24	SMR	1,07 [0,72-1,59]
		Non-exposés	8		1,40 [0,70-2,78]
		Bystanders	6		0,96 [0,43-2,13]
		Applicateurs	10		0,95 [0,51-1,77]
		RR exposés p/r non-exposés :			
		Cohorte totale	18	RR	0,9 [0,4-2,2]
		Bystanders	6		0,8 [0,3-2,3]
		Applicateurs	12		1,1 [0,4-2,8]
		RR par quartiles d'exposition cumulative :			
		0,01-21,6 mg	5	RR	1,1 [0,4-3,5]
		21,7-531,4 mg	3		0,7 [0,2-2,8]
		531,5-2755 mg	6		1,3 [0,5-3,9]
≥2 755,1 mg	4		0,8 [0,2-2,9]		
Chi carré pour trend			0,03 (NS)		
RR par quartiles d'exposition moyenne :					
0,001-0,061 mg	5	RR	1,2 [0,4-3,6]		
0,062-6 533 mg	6		1,3 [0,4-3,7]		
6 534-9 868 mg	3		0,8 [0,2-2,9]		
≥9 869 mg	4		0,8 [0,2-2,9]		
Chi carré pour trend			0,15 (NS)		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Plusieurs organochlorés dans la liste des pesticides pour obtention d'une licence	Fleming et coll., 1999a États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides possédant une licence			
		Hommes	19	SMR	1,29 [0,78-2,02]
		Applicateurs exploitants agricoles (hommes)	16	SMR	1,31 [0,75-2,12]
		Applicateurs professionnels (hommes)	3	SMR	1,23 [0,25-3,61]
		Femmes	2	SMR	1,42 [0,16-5,12]
		Hommes + femmes	21	SMR	1,26 [0,78-1,93] ^b
Plusieurs organochlorés dans la liste des pesticides pour obtention d'une licence	Fleming et coll., 1999b États-Unis (Floride)	Applicateurs de pesticides possédant une licence			
		Hommes	25	SIR	0,93 [0,60-1,37]
		Applicateurs exploitants agricoles (hommes)	22	SIR	1,00 [0,62-1,51]
		Applicateurs professionnels (hommes)	3	SIR	0,63 [0,13-1,83]
		Femmes	3	SIR	1,17 [0,24-3,42]
		Hommes + femmes	28	SIR	0,95 [0,63-1,38] ^b
Surtout fongicides inorganiques, aussi Insecticides ; OC remplacés ensuite par des OP et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993a Cohorte rétrospective Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)			
		p/r taux provinciaux p/r taux nationaux	2	SMR	0,52 [0,06-1,87] 0,6 [0,07-2,15]
OC, OP, composés + arsenic, carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993b Cohorte rétrospective Italie (ville de Rome)	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome	1	SMR	2,5 [0,03-13,91]
Composés arsenics, organochlorés, organophosphorés, fongicides	Hansen et coll., 2007 Cohorte historique Danemark	Jardiniers, ensemble	22	SIR	1,39 [0,87-2,10]
		Par années de naissance :			
		Jusqu'en 1914	12	SIR	2,33 [1,32-4,10]
		1915-1934	9		1,04 [0,54-2,01]
		1935 et après	1		0,48 [0,07-3,44]
		(avant 1915 peut refléter une forte exposition aux pesticides durant fin des années 1940 et 1950 ; durant les années 1960, l'utilisation et la vente de ces pesticides a été réglementée et depuis 1970, les fortes expositions sont rares)			

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
Lindane	Rafnsson, 2006 Cohorte rétrospective Islande	Utilisateurs de pesticides pour le trempage de moutons				
		Hommes	56	SIR	1,02 [0,77-1,33]	
		Femmes	5	SIR	2,15 [0,69-5,01]	
		Hommes + femmes	61	SIR	1,07 [0,83-1,40] ^b	
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides, cohorte totale :				
		Hommes	2	SIR	1,27 [0,14-4,57]	
		Femmes	1		6,25 [0,08-34,77]	
		Hommes + femmes	3		1,72 [0,35-5,04]	
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole				
		Hommes	0	SIR	/ [0-4,70]	
Femmes	1	SIR	20 [0,26-111,27]			
		Hommes + femmes	1	SIR	1,20 [0,02-6,70]	
AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉE DANS UNE COHORTE						
Taxophène	Mills et coll., 2005 ^a Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR	1,00 [référence]	
		Ensemble			2,20 [1,04-4,65]	
		Hommes			1,88 [0,75-4,75]	
		Femmes			3,78 [0,93-15,35]	
		LL			2,72 [0,80-9,22]	
		LM (granulocytiques)			3,24 [1,01-10,41]	

^a Facteurs d'ajustement :

Purdue et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence et jours de vie d'exposition totale aux pesticides

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

OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; LL : leucémie lymphoïde ; LM : leucémie myéloïde ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; NR : non rapporté

^b Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.VII : Études sur le lien entre exposition aux organophosphorés et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE				
Insecticides (organochlorine, organophosphate)	Rapiti et coll., 1997 Italie	Travailleurs dans industrie chimique Exposition : au moins une fois/jamais	1	SMR 2,00 [0,10-9,49]
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS				
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004a ^a (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	34	RR 1,00 [référence]
		0,1-8,8	7	1,07 [0,43-2,65]
		8,9-24,5	2	0,46 [0,11-1,96]
		24,6-56,0	2	0,57 [0,13-2,41]
		≥56,1	10	2,15 [0,96-4,81] p-trend=0,356
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	34	RR 1,00 [référence]
		0,1-48,9	4	0,76 [0,22-2,57]
		49,0-135,9	3	0,70 [0,21-2,37]
136,0-417,6	2	0,48 [0,11-2,05]		
≥417,7	10	3,01 [1,35-6,69] p-trend =0,151		
		Ensemble (tous les applicateurs engagés)	23	RR 1,05 [0,57-1,93]
Diazinon	Beane Freeman et coll., 2005 ^a (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	21	RR 1,00 [référence]
		<20	3	1,10 [0,32-3,72]
		20,0-38,8	4	2,62 [0,88-7,82]
		>38,8	4	3,36 [1,08-10,49] p-trend=0,026

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	21	RR 1,00 [référence]
		Tercile 1	2	0,99 [0,23-4,24]
		Tercile 2	5	2,46 [0,91-6,66]
		Tercile 3	4	2,88 [0,92-9,03]
				p-trend=0,053
		Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : < 20 (référence)		RR 1,00 [référence]
		20,0-38,8		2,17 [0,48-9,86]
		>38,8		2,93 [0,62-13,90]
				p-trend=0,23
		Intensité de l'exposition :		
		Faiblement exposés : tercile 1 (référence)		RR 1,00 [référence]
		Tercile 2		2,41 [0,46-12,63]
		Tercile 3		2,77 [0,47-16,26]
				p-trend=0,38
Malathion	Bonner et coll., 2007 ^a (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non-exposés	11	RR 1,00 [référence]
		>0-9	7	0,80 [0,31-2,08]
		10-39	5	0,74 [0,26-2,15]
		>39	11	1,65 [0,71-3,86]
				p-trend=0,11
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non-exposés	11	RR 1,00 [référence]
		>0-58	6	0,84 [0,31-2,29]
		59-245	7	0,88 [0,34-2,30]
		>245	10	1,45 [0,61-3,48]
				p-trend=0,25

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Jours d'exposition durant la vie : Faiblement exposés : >0-9 (référence)		RR 1,00 [référence]
		10-39		0,91 [0,29-2,86]
		>39		2,07 [0,80-5,40] p-trend=0,07
		Intensité de l'exposition : Faiblement exposés : >0-58 (référence)		RR 1,00 [référence]
		59-245		1,05 [0,35-3,13]
		>245		1,77 [0,64-4,95] p-trend=0,20
Terbufos	Bonner et coll., 2010 ^a (incidence) Etats-Unis	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Non-exposés	58	HR 1,00 [référence]
		>0-107	7	0,75 [0,33-1,69]
		>107-352	20	2,38 [1,35-4,21]
		>352	11	1,37 [0,69-2,75] p-trend=0,28
		Intensité de l'exposition : Faiblement exposés : >0-107 (référence)		HR 1,00 [référence]
		>107-352		3,13 [1,32-7,43]
		>352		1,82 [0,7-4,74] p-trend=0,83
Fonofos	Mahajan et coll., 2006b ^a (incidence) Etats-Unis	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition : Non-exposés	47	RR 1,00 [référence]
		>0-130,2	6	1,28 [0,52-3,10]
		130,3-609	4	0,98 [0,34-2,82]
		≥609	6	2,67 [1,06-6,70] p-trend=0,04

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
		Intensité de l'exposition : Faiblement exposés : >0-130,2 (référence) 130,3-609 ≥609		RR 1,00 [référence] 0,73 [0,20-2,62] 2,03 [0,58-7,05] p-trend=0,14
		Jours d'exposition durant la vie : Non-exposés Tercile le plus élevé		RR 1,00 [référence] 2,24 [0,94-5,34] p-trend=0,07
		Jours d'exposition durant la vie : Tercile le moins exposé Tercile le plus élevé		RR 1,00 [référence] 2,18 [0,57-8,40] p-trend=NS
APPLICATEURS DE PESTICIDES / AUTRES ÉTUDE DE COHORTES				
Pesticides (hydrocarbures chlorés, organophosphorés, carbamates, acides phénoxyacétiques, phthalimides, coumarines)	Blair et coll., 1983 Cohorte rétrospective Floride, Etats-Unis	Applicateurs de pesticides possédant une licence : hydrocarbures chlorés et organophosphorés (utilisés dans la plupart des catégories de contrôle des pesticides) (4 leucémies dont 3 LMA)	4	SMR 1,33 [0,36-3,41] 3,33 [0,69-9,73]
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION				
Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des OP et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993a Cohorte rétrospective Province de Rome, Italie	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (homme)	2	
		p/r taux provinciaux p/r taux nationaux		SMR 0,52 [0,06-1,87] 0,60 [0,07-2,15]
OC, OP, composés + arsenic, carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993b Cohorte rétrospective Italie	Applicateurs employés dans un service de désinfection de la ville de Rome	1	SMR 2,50 [0,03-13,91]

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfénviphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Cohorte rétrospective Islande	Utilisateurs de pesticides – cohorte totale :			
		Hommes	2	SIR 1,27 [0,14-4,57]	
		Femmes	1	6,25 [0,08-34,77]	
		Hommes + femmes	3	1,72 [0,35-5,04]	
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole*			
		Hommes	0	/ [0-4,70]	
		Femmes	1	20 [0,26-111,27]	
Hommes + femmes	1	1,20 [0,02-6,70]			
(*considérés comme ayant eu la plus forte exposition)					
AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES					
Diazinon	Mills et coll., 2005 ^a Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]	
		Ensemble		1,32 [0,65-2,65]	
		Hommes		0,90 [0,37-2,19]	
		Femmes		2,70 [0,80-9,13]	
		LL (leucémies lymphocytiques)		1,42 [0,46-4,43]	
GL (leucémies granulocytiques)		1,94 [0,66-5,72]			
Malathion	Mills et coll., 2005 ^a Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) États-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]	
		Ensemble		1,83 [0,91-3,67]	
		Hommes		1,19 [0,51-2,76]	
		Femmes		4,91 [1,21-19,89]	
		LL		2,88 [0,94-8,80]	
LM (granulocytiques)		1,79 [0,63-5,08]			

^a Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004a) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement et pesticides les plus fortement corrélés à l'utilisation du chlorpyrifos (alachlore, carbofuran, fonofos, trifluraline)

Beane Freeman et coll. (2005) : Ajusté pour l'âge, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, nombre total de jours d'application de pesticides

Bonner et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement

Bonner et coll. (2010) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement, atrazine, 2,4-D, fonofos, carbofuran, phorate

Mahajan et coll. (2006b) : Âge, tabagisme, niveau d'éducation, état de résidence, trichlorofon, imazéthapyr, EPTC

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

OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; NR : non rapporté ; NS : non significatif ; LMA : leucémie myéloïde aigue ; LL : leucémie lymphoïde ; LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.VIII : Études sur le lien entre exposition aux triazines/triazinones et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE MORTALITÉ					
Triazines	Sathiakumar et Delzell, 1997 (Réactualisation de Sathiakumar et coll., 1996) Etats-Unis	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2)			
		Exposition : Définie ou probable (3 LMC, 1 LMA) Possible (2 LLC, 1 LMC, 1 LMA)	4 4	SMR 2,14 [0,58-5,48] SMR 1,67 [0,45-4,27]	
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS					
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004 ^a (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :			
		1-20	9	RR 1,00 [référence]	
		21-56	12	1,04 [0,39-2,74]	
		57-178,5	10	0,61 [0,21-1,78]	
		>178,5	10	0,57 [0,17-1,91]	0,22
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		1-20	7	RR 1,00 [référence]	
		21-56	16	1,64 [0,63-4,25]	
57-178,5	6	0,41 [0,11-1,49]			
>178,5	11	0,56 [0,17-1,86]	0,11		
Atrazine	Beane Freeman et coll., 2011 ^a (incidence) (réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :			
		1-20	23	RR 1,00 [référence]	
		21-56	31	1,41 [0,82-2,43]	
		57-178,5	24	0,97 [0,54-1,73]	
		>178,5	19	0,95 [0,51-1,79]	0,46
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		1-20	27	RR 1,00 [référence]	
		21-56	26	0,96 [0,56-1,64]	
57-178,5	24	0,91 [0,52-1,58]			
>178,5	19	0,72 [0,39-1,31]	0,24		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend	
Métribuzine	Delancey et coll., 2009 ^a (incidence) Etats-Unis	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) :			0,40	
		>0-8,75	9	RR 1,00 [référence]		
		8,76-24,5	6	1,38 [0,49-3,88]		
		>24,5	8	1,70 [0,65-4,48]		
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			0,04	
		>0-58,3	5	RR 1,00 [référence]		
>58,3-174,4	8	1,45 [0,47-4,45]				
		>174,4	10	2,42 [0,82-7,19]		
AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉE DANS UNE COHORTE						
Simazine	Mills et coll., 2005 ^a Étude cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) Etats-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		NR	OR 1,00 [référence]	
		Ensemble				0,82 [0,39-1,75]
		Hommes				0,76 [0,29-2,01]
		Femmes				0,95 [0,26-3,49]
		LL				1,53 [0,48-4,90]
LM (granulocytiques)		0,56 [0,17-1,88]				

^a Facteurs d'ajustement :

Rusiecki et coll. (2004) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, résidence dans une ferme, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine (dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuronethyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)

Beane Freeman et coll. (2011) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, état de résidence, type de licence et les pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine

Delancey et coll. (2009) : Âge, état de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, et exposition à tous les pesticides

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

SMR : ratio de mortalité standardisé ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; NR : non rapporté ; LL : leucémies lymphoïdes ; LM : leucémies myéloïdes ; LLC : leucémies lymphoïdes chroniques ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques ; LMA : leucémies myéloïdes aiguës

Tableau 5.IX : Études sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE				
Alachlore (chloroacétanilide)	Acquavella et coll., 2004 (mortalité, incidence) Iowa, États-Unis	Exposition (aussi contamination par eau) :		
		Toutes	2	SMR 2,23 [0,27-8,04]
		Élevées	2	2,75 [0,33-9,94]
		Exposition :		
		Toutes (leucémies)	2	SIR 1,76 [0,21-6,36]
		Élevées (leucémies)	2	2,06 [0,25-7,44]
		Exposition :		
		Toutes (LMC)	2	9,55 [1,16-34,48]
Élevées (LMC)	2	11,65 [1,41-42,10]		
(Aucun cas rapporté pour les travailleurs avec exposition élevée durant 5 ans ou plus et avec au moins 15 ans depuis la première exposition)				
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS				
Alachlore	Lee et coll., 2004b ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :		
		0,1-19,9	6	RR 1,00 [référence]
		20-56	6	0,76 [0,19-3,07]
		56,1-116	4	1,16 [0,28-4,82]
		≥116,1	10	3,01 [0,82-11,0] p-trend=0,05
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
			7	RR 1,00 [référence]
			7	0,99 [0,27-3,58]
			3	0,85 [0,19-3,73]
			9	2,83 [0,74-10,9] p-trend=0,17
		Exposés	26	SIR 0,94 [0,61-1,38]
		Non-exposés	19	SIR 0,88 [0,53-1,38]
Exposés/non-exposés		RR 1,53 [0,72-3,25]		

Substances	Références Type d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Métolachlore	Rusiecki et coll., 2006 (incidence) Etats-Unis	Nombre de cas de leucémies trop faible pour permettre une analyse		

^a Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004b) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, année d'engagement, état de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'alachlore (atrazine, cyanazine, métolachlore, trifluraline, 2,4-D...)

SMR : ratio de mortalité standardisé ; RR : risque relatif ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques

Tableau 5.X : Études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et leucémies selon le groupe d'exposition

Pesticides	Références Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES COHORTES RÉTROSPECTIVES						
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2006 Costa Rica	Référence – population nationale :	Leucémie + leucopénie			
		Hommes	30	SMR 0,85 [0,57-1,21]		
		Femmes	4	0,86 [0,23-2,20]		
		Hommes + femmes	34	0,85 [0,59-1,18] ^a		
		Référence – population locale :				
		Hommes	30	0,94 [0,64-1,35]		
		Femmes	4	0,69 [0,19-1,76]		
		Hommes + femmes	34	0,90 [0,63-1,25] ^a		
		DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996 Costa Rica	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes	14	SIR 0,97 [0,53-1,64]
				Hommes/nombre de mois de travail		
1-12	7			1,14 [0,46-2,35]		
13-36	6			1,20 [0,44-2,61]		
≥ 37	1			0,31 [0,01-1,73]		
Hommes/1e année de travail						
1972-1975	5			0,79 [0,25-2,33]		
1976-1979	9			1,13 [0,51-2,14]		
Femmes/nombre de mois de travail						
1-12	1			0,99 [0,02-5,51]		
13-36	2			4,38 [0,53-15,82]		
≥ 37	2			5,61 [0,68-20,25]		
Femmes/1e année de travail						
1972-1975	5			2,29 [1,80-12,97]		
1976-1979	0	/				
Hommes + Femmes	19	1,17 [0,70-1,82] ^a				

^a Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé

Tableau 5.XI : Études sur le lien entre exposition aux carbamates et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS				
Butylate	Lynch et coll., 2009 ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	30	RR 1,00 [référence]
		1-25	5	0,83 [0,41-1,07]
		≥26	6	1,13 [0,51-2,50] p-trend=0,76
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0	30	RR 1,00 [référence]
		>0-157	4	0,70 [0,31-1,54]
		≥158	7	1,31 [0,64-2,67] p-trend=0,46
		Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : 1-25 (référence)	5	RR 1,00 [référence]
≥26	6	2,03 [0,62-6,67]		
Carbaryl	Mahajan et coll., 2007 ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie :		
		0 (non-exposés)	19	RR 1,00 [référence]
		1-9	10	1,66 [0,73-3,77]
		10-56	8	1,33 [0,52-3,38]
		>56	4	0,60 [0,16-2,25] p-trend=0,26
		Jours d'exposition durant la vie :		
		Faiblement exposés : 1-9 (référence)	10	RR 1,00 [référence]
		10-56	8	0,73 [0,26-2,00]
		>56	4	0,32 [0,08-1,35] p-trend=0,14

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas		Estimateur de risque [IC 95 %]
S-Ethyl-N, N-dipropylthiocarbamate (EPTC)	Van Bommel et coll., 2008 ^a (incidence) États-Unis	Jours d'exposition durant la vie :			
		0 (non-exposés)	59	RR	1,00 [référence]
		1-<9	5		0,81 [0,32-2,05]
		10-49	3		0,89 [0,28-2,87]
		≥50	10		2,36 [1,16-4,84] p-trend=0,02
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0	59	RR	1,00 [référence]
		1->47	2		0,48 [0,12-1,96]
		48-111	3		0,97 [0,30-3,12]
		≥112	12		1,87 [0,97-3,59] p-trend=0,05
Intensité de l'exposition		RR	3,93 [0,87-17,67]		
Faiblement exposés (référence)					
≥112					
Exposés par rapport à non exposés		RR	1,31 [0,75-2,28]		
AGRICULTEURS / ÉTUDE CAS-TÉMOINS NICHÉES					
Mancozèbe	Mills et coll., 2005 ^a Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) États-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR	1,00 [référence]
		Ensemble			2,35 [1,12-4,95]
		Hommes			1,83 [0,74-4,5]
		Femmes			4,78 [1,11-20,44]
		LL			2,32 [0,71-7,58]
LM (granulocytiques)			3,35 [1,09-10,31]		

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Manèbe	Mills et coll., 2005 ^a Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>) États-Unis	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR	1,00 [référence]
		Ensemble			1,83 [0,89-3,76]
		Hommes			1,49 [0,62-3,56]
		Femmes			2,94 [0,74-11,60]
		LL			2,67 [0,84-8,52]
		LM (granulocytiques)		2,17 [0,73-6,46]	

^a Facteurs d'ajustement :

Lynch et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, éducation, historique familial de cancer

Mahajan et coll. (2007) : Âge, sexe, tabagisme, état de résidence, utilisation de diazinon, chlordane, malathion, dieldrine

Van Bommel et coll. (2008) : Âge, race, tabagisme, consommation d'alcool, type d'applicateur, éducation, historique familial de cancer, état de résidence, nombre total d'utilisation de pesticides

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

RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; LL : leucémies lymphoïdes, LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.XII : Études sur le lien entre exposition au MCPA et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE				
Synthèse MCPA, MCPP, 2,4-D, 2,4-DP, 2,4-DCP ; formulation de 2,4,5-T (chlorophénoxyherbicides)	Becher et coll., 1996 Cohorte rétrospective Allemagne	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides	0	SMR -
MCPA, MCPP, 2,4-D (chlorophénoxyherbicides)	Boers et coll., 2010 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides (usine B)	2	HR 1,53 [0,22-10,82]
MCPA	Coggon et coll., 1986 Cohorte rétrospective Royaume-Uni	Travailleurs (hommes) dans une industrie de manufacturing, formulation et application de MCPA et autres phénoxy 2 groupes témoins : national (N), national avec facteur correctif rural (R)		
		Ensemble : N	14	SMR 1,75 [0,96-2,94]
		Ensemble : R (4 LLC, 4 LMA, 3 LMC, 2 leucémies aiguës monocytiques, 1 non-spécifié)		1,77 [0,97-2,97]
		Selon le grade d'exposition potentielle :		
		Background (N)	5	SMR 1,80 [0,47-2,41] ^a
		Faible	3	1,27 [0,52-3,10] ^a
		Forte	6	2,10 [0,49-3,52] ^a
		Selon la durée de l'exposition :		
		<1 mois (N)	3	SMR 5,92 [1,22-17,29]^a
		1-6 mois	2	1,07 [0,62-4,45] ^a
		>6 mois	4	1,42 [0,52-3,07] ^a
		Temps de latence depuis la première exposition :		
		0 an (N)	9	SMR 1,73 [0,73-2,61] ^a
		5 ans	7	1,50 [0,74-2,67] ^a
		10 ans	6	1,49 [0,68-2,59] ^a

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCP (2,4,5-T en très petites quantités)	Lyngge, 1998 Danemark	Travailleurs dans 2 manufactures de phénoxy		
		Hommes	6	SIR 1,25 [0,50-2,70]
		Femmes	1	1,02 [0,03-5,70]
		Hommes + femmes	7	1,21 [0,49-2,50]
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale	Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines)	17	SMR 1,44 [0,84-2,30] ^a
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION				
Herbicides chlorophénoles, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides (hommes) ayant une licence (agriculteurs) (référence provinciale)	27	SMR 0,75 [0,49-1,08]
2,4-D, MCP, dicamba, DCPA, + beaucoup d'autres	Zahm, 1997 États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une société de service d'entretien des pelouses :		
		Tous les employés	3	SMR 0,60 [0,12-1,75]
		Tous les applicateurs	1	0,35 [0,00-1,97]
		Applicateurs sur pelouses	0	/
		Applicateurs sur arbres et arbustes	1	2,39 [0,03-13,28]

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; HR : *hazard ratio* ; LLC : leucémies lymphoïdes chroniques ; LMC : leucémies myéloïdes chroniques ; LMA : leucémies myéloïdes aiguës

^a Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

Tableau 5.XIII : Études sur le lien entre exposition au 2,4-D et leucémies selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE					
Synthèse MCPA, MCPP, 2,4-D, 2,4-DP, 2,4-DCP ; formulation de 2,4,5-T (chlorophénoxyherbicides)	Becher et coll., 1996 Cohorte rétrospective Allemagne	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides	0	SMR	-
MCPA, MCPP, 2,4-D (chlorophénoxyherbicides)	Boers et coll., 2010 Cohorte rétrospective Pays-Bas	Travailleurs en industrie produisant des chlorophénoxy herbicides (usine B)	2	HR	1,53 [0,22-10,82]
2,4-D (chlorophénoxy herbicide)	Burns et coll., 2001 Cohorte rétrospective États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (H) en industrie de fabrication et production (Down Chemical Company)	4	SMR	1,30 [0,35-3,32]
		Ensemble ≥ 20 ans depuis le recrutement (leucémies + leucopénie)	4		
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (H) en industrie de fabrication, formulation et production			
		Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » :			
		Cohort 1 : cohorte entière	7	SIR	0,87 [0,35-1,79]
	Cohorte 2	7		0,96 [0,39-1,98]	
	Cohorte 3 : la plus restrictive	5		0,86 [0,28-2,02]	
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCPP : 2,4,5-T (en très petites quantités)	Lynge, 1998 Danemark	Travailleurs dans deux industries de phénoxy			
		Hommes	6	SIR	1,25 [0,50-2,70]
		Femmes	1		1,02 [0,03-5,70]
	Hommes + femmes	7		1,21 [0,49-2,50] ^a	
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION					
Herbicides Principalement 2,4-D ?	Ritter et coll., 1990 Canada (Saskatchewan)	Exploitants agricoles (hommes) dont environ 50 % ont rapporté avoir « spraying » des herbicides	138	SMR	0,88 [0,74-1,04]

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Herbicides chlorophénols, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence (agriculteurs) (hommes) (référence provinciale)	27	SMR 0,75 [0,49-1,08]
2,4-D, MCPP, dicamba, DCPA, + beaucoup d'autres	Zahm, 1997 Cohorte rétrospective États-Unis/Canada	Applicateurs de pesticides et autres employés d'une société d'entretien des pelouses	3	SMR 0,60 [0,12-1,75]
		Tous les employés (leucémies + leucopénie)	1	0,35 [0,00-1,97]
		Tous les applicateurs	0	/
		Applicateurs sur pelouse	1	2,39 [0,03-13,28]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides – cohorte totale :		
		Hommes	2	SIR 1,27 [0,14-4,57]
		Femmes	1	6,25 [0,08-34,77]
		Hommes + femmes	3	1,72 [0,35-5,04]
		Utilisateurs ayant une licence pour l'utilisation de pesticides à usage agricole (considérés comme ayant eu la plus forte exposition) :		
		Hommes	0	SIR / [0-4,70]
Femmes	1	20 [0,26-111,27]		
Hommes + femmes	1	1,20 [0,02-6,70]		
AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES				
2,4-D	Mills et coll., 2005 ^b Étude « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (<i>United Farm Workers of America</i>)	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]
		Ensemble		1,03 [0,41-2,61]
		Hommes		0,55 [0,15-2,06]
		Femmes		3,73 [0,77-18,00]
		LL		1,47 [0,33-6,59]
LM		1,28 [0,30-5,42]		

^a Valeurs calculées sur base des cas de leucémie (observés et attendus) selon la méthode décrite par Breslow et Day, 1987

^b Facteurs d'ajustement :

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

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; HR : *hazard ratio* ; NR : non rapporté ; LL : leucémies lymphoïdes ; LM : leucémies myéloïdes

Tableau 5.XIV : Études sur le lien entre exposition à des pesticides spécifiques uniquement explorés dans l'AHS et leucémies

Pesticides	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend	
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS						
Glyphosate (Roundup)	De Roos et coll., 2005 ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :				
		1-20	9	RR 1,00 [référence]		
		21-56	14	1,9 [0,8-4,5]		
		57-2 678	9	1,0 [0,4-2,9]	0,61	
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
		0,1-79,5	7	RR 1,00 [référence]		
		79,6-337,1	17	1,9 [0,8-4,7]		
		337,2-18 241	8	0,7 [0,2-2,1]	0,11	
		Exposés (au moins une fois) par rapport à non exposés	57	RR 1,1 [0,6-2,00]		
		Trifluraline (toluidine)	Kang et coll., 2008 ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :		
0 (non-exposés)	38			RR 1,00 [référence]		
T1	10			0,69 [0,33-1,65]		
T2	12			0,71 [0,34-1,47]		
T3L	9			1,19 [0,53-2,67]		
T3U	3			0,61 [0,18-2,13]	0,929	
Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :						
0	38			RR 1,00 [référence]		
T1	8			0,53 [0,24-1,19]		
T2	12			0,87 [0,42-1,79]		
T3L	8			1,16 [0,50-2,68]		
T3U	5			0,70 [0,26-1,90]	0,91	
Jours d'exposition durant la vie :						
Faiblement exposés : T1 (référence)	10			RR 1,00 [référence]		
T2	12			0,93 [0,40-2,18]		
T3L	9	1,53 [0,61-3,84]				
T3U	3	0,67 [0,17-2,56]	0,899			

Pesticides	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend
		Intensité de l'exposition :			
		Faiblement exposés : T1 (référence)	8	RR 1,00 [référence]	
		T2	12	1,53 [0,62-3,77]	
		T3L	8	1,96 [0,72-5,28]	
		T3U	5	1,13 [0,36-3,52]	0,999
Imazéthapyr (amine aromatique hétérocyclique)	Koutros et coll., 2009 ^a (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0	63	RR 1,00 [référence]	
		T1	9	0,76 [0,38-1,54]	
		T2	12	1,21 [0,65-2,27]	
		T3L	6	1,15 [0,49-2,71]	
		T3U	7	1,63 [0,72-3,69]	0,19
Paraquat (bipyridinium)	Park et coll., 2009 ^a (incidence)	Non-exposés	77	RR 1,00 [référence]	
		Exposés	20	0,98 [0,57-1,69]	
Permétrine (pyréthrinaïde)	Rusiecki et coll., 2009 ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :			
		0 (non-exposés)	72	RR 1,00 [référence]	
		T1	5	0,75 [0,30-1,87]	
		T2	3	0,56 [0,18-1,78]	
		T3	8	1,74 [0,83-3,64]	0,60
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0	72	RR 1,00 [référence]	
		T1	5	0,83 [0,33-2,06]	
		T2	3	0,58 [0,18-1,86]	
		T3	7	1,34 [0,61-2,92]	0,95

^a Facteurs d'ajustement :

De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

Kang et coll. (2008) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer, pesticides les plus fortement corrélés avec la trifluraline (dicamba, métolachlore, imazéthapyr, metribuzine, cyanazine)

Koutros et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, nombre de jours d'exposition aux pesticides durant la vie

Park et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, site de recherche, éducation, historique familial de cancer

Rusiecki et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer

RR : risque relatif ; T1 : 1^{er} tercile, T2 : second tercile, T3 : troisième tercile, dans certains cas le 3^{ème} tercile a été divisé en sa médiane en T3L (3^{ème} tercile inférieur [L pour *lower*]) et en T3U (3^{ème} tercile supérieur [U pour *upper*])