

9

Cancers du testicule

Le cancer du testicule est un cancer rare, qui représente environ 1 à 2 % des cancers toutes localisations confondus. Il affecte principalement les jeunes adultes entre 20 et 35 ans. La très grande majorité des cancers du testicule sont issus de la lignée germinale (spermatogonies). Parmi eux, on distingue les tumeurs séminomateuses (séminomes) et les tumeurs non séminomateuses. Les séminomes représentent 30 à 40 % des cancers du testicule et surviennent majoritairement entre 35 et 45 ans. Les tumeurs non séminomateuses ou embryonnaires représentent 60 à 70 % des cancers du testicule et surviennent principalement entre la puberté et 35 ans. Les tumeurs non germinales, affectant par exemple les cellules de Sertoli ou de Leydig, ne représentent que 5 % des cancers du testicule. Avec un traitement qui débute obligatoirement par l'ablation du testicule (orchiectomie), complété par la radiothérapie ou la chimiothérapie, le pronostic est très favorable avec un taux de guérison dépassant les 95 %.

Incidence et mortalité

Les estimations faites pour l'année 2008 au niveau mondial font état de 52 322 nouveaux cas de cancer du testicule (correspondant à une incidence ou taux annuel standardisé de 1,5 cas pour 100 000 hommes-année). Il constitue le 21^e cancer le plus fréquent chez l'homme⁴³. L'incidence est plus élevée dans les pays développés (4,6) que dans les pays en voie de développement (0,8). C'est en Europe du Nord que l'on observe les taux les plus élevés (12,9 en Norvège ; 10,3 au Danemark) avec néanmoins des variations importantes entre pays proches (2,3 en Lituanie ; 5,1 en Finlande). Aux États-Unis, l'incidence est élevée chez les populations blanches non-hispaniques, intermédiaire chez les hispaniques et faible chez les populations asiatiques et noires⁴⁴. En termes de mortalité, avec 9 874 décès, le cancer du testicule est en 23^e position des causes de décès par cancer (correspondant à un taux annuel standardisé de 0,3 décès pour 100 000 hommes)¹.

43. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/>

44. SEER, <http://seer.cancer.gov/>

Des projections pour l'année 2011 de l'incidence et de la mortalité par cancer du testicule en France métropolitaine⁴⁵, issues d'une modélisation des données d'incidence provenant des registres jusqu'en 2006 et des données de mortalité observées sur la France entière jusqu'en 2008 estiment en 2011 la survenue de 2 324 nouveaux cas, correspondant à une incidence standardisée de 7,4 pour 100 000 hommes et 86 décès, correspondant à une mortalité standardisée de 0,2 pour 100 000 hommes. À noter que les données Globocan pour l'année 2008 estiment l'incidence en France métropolitaine à 7,1 cas pour 100 000 hommes.

En Outremer, des données d'incidence ne sont disponibles que pour la Martinique. Sur la période 2003 à 2008, l'incidence annuelle du cancer du testicule a été estimée à 1,2 pour 100 000 hommes alors qu'elle était parmi les départements métropolitains couverts par les registres Francim entre 4,6 (Somme) et 8,3 (Bas-Rhin)⁴⁶. Cette plus faible incidence constatée en Martinique comparée à la France métropolitaine n'est pas surprenante, le cancer du testicule étant peu fréquent parmi les populations originaires de l'Afrique subsaharienne.

Bien que l'incidence du cancer du testicule soit faible, elle augmente depuis de nombreuses décennies dans divers pays du monde, en particulier les pays industrialisés. Cette augmentation concerne aussi bien les tumeurs séminomateuses que non-séminomateuses. Aux États-Unis, l'augmentation annuelle de l'incidence a été de 2,3 % sur la période 1975 à 1989 et de 0,8 % sur la période comprise entre 1989 et 2008⁴⁷. En France, le taux d'incidence du cancer du testicule a augmenté de 2,5 % par an entre 1980 et 2005⁴⁸. Mais c'est dans les pays du Nord de l'Europe que l'augmentation de l'incidence au cours du temps a été la plus frappante, dépassant les 4,9 % annuels en Lituanie (Richiardi et coll., 2004). En revanche, dans d'autres régions du monde, Chine ou Japon, ou bien parmi les populations d'origine africaine, l'incidence est restée stable.

L'analyse détaillée de l'évolution temporelle de l'incidence du cancer du testicule a clairement montré que la prise en compte de la cohorte de naissance est plus pertinente que celle de l'année du diagnostic (Bergström et coll., 1996 ; Ekblom et coll., 1998 ; Bray et coll., 2006). Cela a permis de mieux détailler le début de l'évolution séculaire de l'incidence de ce cancer. C'est ainsi que le début de l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule aurait pris place à la fin du 19^e siècle en Angleterre et au Pays de Galles, au tout début

45. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

46. <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/francim2011/default.htm>

47. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Statistics. SEER Stat Fact Sheets: Testis: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>

48. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf

du 20^e siècle au Danemark, Norvège et Suède et vers 1920 en Allemagne, Finlande et Pologne (Joffe, 2001). Cette augmentation a concerné toutes les cohortes de naissances en Allemagne, Finlande et Pologne alors qu'une interruption de l'augmentation a été constatée au Danemark, en Norvège et en Suède entre 1930 et 1945.

Contrairement à l'incidence, l'évolution séculaire de la mortalité du cancer du testicule s'est caractérisée, en particulier dans les pays industrialisés, par une diminution significative. En France, entre 1980 et 2005 le taux de mortalité a diminué de 4,4 % par an en moyenne⁴⁹. Cela est la conséquence de l'introduction, au milieu des années 1970, des chimiothérapies permettant de guérir la grande majorité des cancers du testicule, y compris ceux présentant d'emblée des métastases.

Diagnostic et traitement

Le diagnostic du cancer est facilement évoqué par la présence d'une masse anormale, généralement dure et irrégulière dans l'un des testicules. Il est confirmé par des examens complémentaires tels que l'échographie, l'échographie-doppler ou une IRM. L'ablation du testicule constitue la première étape du traitement sans entraîner d'infertilité dans la mesure où l'autre testicule est intact. Toutefois, par précaution et compte tenu de l'impact délétère des traitements qui suivront (radiothérapie, chimiothérapie) sur la lignée germinale, il est conseillé au patient de faire une préservation de sperme. L'examen anatomopathologique définira, en fonction du type histologique, de la conduite à tenir. Les tumeurs séminomateuses font appel généralement à une radiothérapie, alors que les non séminomateuses ont plus facilement recours à la chimiothérapie. Le pronostic est très bon, le taux de guérison dépassant les 95 % pour les séminomes et de 98 % pour les tumeurs non séminomateuses localisés. En cas de métastases, le taux de survie dépasse les 85 %.

Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie du cancer du testicule est méconnue. La non ou mauvaise descente des testicules dans le scrotum, en particulier avant l'âge de 6 ans, constitue le principal facteur de risque identifié à ce jour. Il n'existe pas de caractère familial ou héréditaire marqué favorisant la survenue de ce cancer. Cependant, la différence d'incidence constatée en fonction des origines ethniques, suggère l'implication de facteurs génétiques de susceptibilité.

49. http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf

L'augmentation de l'incidence du cancer du testicule interpelle sur les facteurs qui pourraient être à l'origine de cette variation séculaire et par conséquent sur l'étiologie de la maladie. Contrairement au cancer de la prostate, l'augmentation de la fréquence et de l'incidence du cancer du testicule ne peut pas être expliquée ni par l'amélioration des procédures de diagnostic ni par le vieillissement des populations. Tenant compte de l'âge de survenue du cancer du testicule, la période prénatale et la puberté ont été (et sont toujours) considérées comme des fenêtres critiques exposants à des facteurs de risque. Pour certains auteurs, l'augmentation de l'incidence serait la conséquence de l'exposition des populations à des agents chimiques produits et disséminés par l'Homme à partir de la seconde moitié du 20^e siècle. Cela ne constitue qu'une hypothèse qui n'est que partiellement compatible avec l'augmentation de l'incidence constatée dès le début du 20^e siècle dans certains pays.

Quoi qu'il en soit, l'influence des substances chimiques, utilisées dans un contexte professionnel ou disséminées dans l'environnement, dans la genèse du cancer du testicule a été à l'origine de nombreux travaux épidémiologiques. Les principales catégories de produits étudiées ont été celles employées dans le secteur agricole (pesticides), les produits issus de l'industrie lourde et de l'industrie de transformation (zinc, cadmium, nickel), de l'industrie du papier et de la chimie (PVC, PCB). Les pesticides, du fait de leur emploi généralisé dans le secteur agricole, leur diversité d'utilisation tant dans un contexte professionnel que domestique ont particulièrement attiré l'attention des chercheurs. Certains d'entre eux pourraient, de par leurs propriétés hormonales (perturbateurs endocriniens), agir à des étapes critiques de la différenciation des gonades et/ou de la descente testiculaire et ainsi favoriser la survenue ultérieure d'un cancer du testicule.

Expos t on aux pest c des et cancer du test cule

Prem ères observat ons

La prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparée à celle des milieux urbains a été signalée dans deux études datant de 1969 en Angleterre et Pays de Galles (Lipworth et Dayan, 1969) et en 1974 aux Pays-Bas (Talerman et coll., 1974). Une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis (Mills et coll., 1984) a montré que le risque de survenue du cancer du testicule était plus élevé chez les hommes travaillant dans le secteur agricole (OR=6,27 ; IC 95 % [1,83-21,49]). La même année, une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni utilisant les certificats de cause de décès, a montré un excès de risque, à la limite de la significativité, de décès par cancer du testicule chez les exploitants agricoles (McDowall et Balarajan, 1984). Cependant, ces conclusions ne furent pas confirmées par des études réalisées peu de temps après au Danemark (Jensen et coll., 1984) et aux États-Unis (Brown et Pottern, 1984 ; Sewell et coll., 1986).

En 1985, une revue résumant les études disponibles (études de mortalité, d'incidence et cas-témoins) aboutissait à des conclusions mitigées dans la mesure où seulement 3 études sur 6 montraient un excès de risque de cancer du testicule chez les agriculteurs (Blair et coll., 1985).

En Finlande, une cohorte constituée de tous les hommes actifs professionnellement et nés entre 1906 et 1945 a fait l'objet d'un suivi entre 1971 et 1995. Les cas incidents de cancer du testicule (n=387) ont été identifiés par le registre du cancer finlandais. Aucun excès de risque n'a été retrouvé chez les exploitants agricoles (SIR=1,0 ; IC 95 % [0,8-1,4]) ou les ouvriers agricoles (SIR=1,0 ; IC 95 % [0,4-2,0]). Une matrice emploi-exposition couplée fut développée permettant d'attribuer à chaque métier une ou plusieurs catégories de substances chimiques tout en prenant en compte l'intensité et la durée d'exposition. Trois catégories d'exposition ont été construites : non exposé, faiblement exposé et fortement exposé. Un risque significativement élevé de cancer du testicule a été retrouvé chez les sujets fortement exposés aux insecticides (RR=3,26 ; IC 95 % [1,20-8,83]) ainsi qu'une relation dose-effet positive et significative (p de tendance < 0,05) a été retrouvée avec l'emploi de chacune des grandes catégories d'emploi de pesticides (herbicides, fongicides, insecticides) (Guo et coll., 2005).

Au Costa Rica, les causes de décès chez 40 959 travailleurs agricoles de la banane entre 1972 et 1979 et exposés au dibromo-chloro-propane (DBCP) ont été enregistrées jusqu'en 1999 (Hofmann et coll., 2006). Comparés à la population générale, aucun excès de risque significatif de cancer du testicule fut constaté chez les travailleurs agricoles (SMR=1,45 ; IC 95 % [0,53-3,15]).

Au Royaume-Uni, 62 960 applicateurs de pesticides disposant d'une licence d'utilisation ont été suivis entre 1987 et 2004 (Frost et coll., 2011). L'incidence et la mortalité par cancer ont été comparées à celle de la population générale britannique. Un risque de décès augmenté mais non significatif par cancer du testicule (basé sur 7 cas) a été constaté (SMR=1,95 ; IC 95 % [0,93-4,09]). Pour ce qui est de l'incidence, un risque augmenté significatif a été observé (SIR=1,26 ; IC 95 % [1,04-1,53]).

En 1993 a été initiée aux États-Unis une importante cohorte prospective intitulée *Agricultural Health Study* (AHS) dans les États de l'Iowa et de la Caroline du Nord (Alavanja et coll., 1996). Constituée de 89 658 personnes, elle comprend une majorité d'exploitants agricoles disposant d'une licence les autorisant à appliquer des pesticides, des applicateurs professionnels de pesticides travaillant pour des entreprises spécialisées dans l'épandage de ces produits et les conjoints ou conjointes des applicateurs. En 2006 et après un suivi moyen de 10,8 années, aucun excès de risque de survenue de cancer du testicule n'a été constaté ni chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (SIR= 0,97 ; IC 95 % [0,67-1,37], n=32) ni chez les applicateurs professionnels (SIR=1,21 ; IC 95 % [0,45-2,64], n=6) (Koutros et coll., 2010).

Au Danemark, une cohorte de 3 156 jardiniers a fait l'objet d'une surveillance concernant la survenue de cancers entre 1975 et 2002 (Hansen et coll., 2007). Aucun excès de risque de survenue de cancer du testicule a été observé (SIR=1,01 ; IC 95 % [0,80-1,27]) et ce quel que soit les périodes de naissance (avant 1914, de 1915 à 1934 et après 1934).

En résumé, plusieurs études de cohortes, dont l'AHS, ne mettent pas en évidence d'excès de risque dans les populations agricoles. Cependant, trois études de cohortes (États-Unis, Finlande, Royaume-Unis) montrent des excès de risque (incidence) significatifs chez les applicateurs ou les sujets les plus fortement exposés.

Études cas-témoins

Aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 323 cas de cancers du testicule et 658 témoins appariés à l'âge, au groupe ethnique et à la zone de résidence, a montré un risque élevé, mais non significatif, chez les agriculteurs propriétaires et gestionnaires (RR=1,9 ; IC 95 % [0,6-5,4]) mais pas chez les ouvriers agricoles (RR=0,6 ; IC 95 % [0,3-1,3]) (Van den Eeden et coll., 1991).

En France, une étude comparant 229 cas et 800 témoins a montré que le fait de résider dans une zone rurale ou avoir une activité régulière de jardinage était associé à une augmentation significative de risque de survenue de cancer du testicule (respectivement OR=1,63 ; IC 95 % [1,16-2,29] ; OR=1,84 ; IC 95 % [1,23-2,75]) (Walschaerts et coll., 2007). Cependant, ces associations disparaissaient dans un modèle multivarié prenant en compte des facteurs de confusions tels que les antécédents de cryptorchidie.

En résumé, en France l'excès de risque constaté dans une étude disparaît après ajustement en particulier sur les antécédents de cryptorchidie.

Études portant sur les enfants d'hommes exposés

La survenue de cancers a été étudiée chez les enfants d'agriculteurs norvégiens nés au cours de la période 1952-1991 (Kristensen et coll., 1996). Comparé à la population générale, les enfants d'agriculteurs présentaient un excès de risque significatif de survenue de cancer du testicule (SIR=1,24 ; IC 95 % [1,01-1,52]). Cependant, aucune information n'est rapportée concernant l'emploi de pesticides, les auteurs mettant l'accent exclusivement les fertilisants azotés et phosphorés.

En Suède, une étude s'est intéressée au risque de survenue de cancers chez les enfants nés entre 1958 et 1994 de parents applicateurs de pesticides au cours de la période 1965-1976 (Rodvall et coll., 2003). Aucun excès de risque de survenue de cancer de testicule n'a été observé (SIR=1,19 ; IC 95 % [0,13-4,28]).

En résumé, sur les deux études menées dans les pays du Nord de l'Europe, l'une présente un excès de risque significatif (enfants d'agriculteurs) l'autre pas (enfant d'applicateurs).

Exposition aux substances actives et cancer du testicule

Études centrées sur des catégories de pesticides ou matières actives

Une étude aux États-Unis s'est intéressée aux causes de décès chez des hommes ayant été potentiellement exposés à des composés bromés entre 1935 et 1976. Un excès significatif de décès par cancer du testicule (2 cas observés pour 0,11 attendus, $p < 0,05$) a été constaté chez les hommes ayant été en contact avec des composés bromés autres que le pesticide DBCP (dibromo-chloropropane) ou les retardateurs de flammes (le 2,3-dibromopropyl phosphate) ou les polybromobiphényles. Les cas concernés avaient en commun une exposition au bromure de méthyle (Wong et coll., 1984).

Toujours aux États-Unis, une étude écologique a étudié par régression linéaire multiple le lien qui pourrait exister entre des mesurages de DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène), le principal métabolite du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), dans des prélèvements de graisse sous-cutanée et les taux de décès par cancer du testicule dans divers États (Cocco et Benichou, 1998). Aucune corrélation n'a été retrouvée.

Une étude réalisée parmi les travailleurs d'une usine de production de l'insecticide alachlor située dans l'Iowa aux États-Unis n'a pas montré d'excès de risque significatif de survenue de cancer du testicule sur la période 1968 à 1999 (SIR=2,35 ; IC 95 % [0,49-6,86]) (Acquavella et coll., 2004).

La mortalité par cancer a été étudiée chez 21 863 travailleurs provenant de 12 pays et de 36 cohortes exposés aux herbicides de type phénoxy ou chlorophénols et contaminés ou pas par des dioxines (Kogevinas et coll., 1997). Aucun excès de mortalité par cancer du testicule n'a pu être constaté chez les hommes exposés aux herbicides chlorophénoxy qu'ils soient contaminés par les dioxines (SMR=1,31 ; IC 95 % [0,36-3,35]) ou pas (SIR= 1,33 ; IC 95 % [0,28-3,90]).

Parmi les matières actives étudiées au sein de la cohorte AHS, seul l'alachlor a fait l'objet d'une étude au regard du cancer du testicule (Lee, 2004). Aucune association n'a été retrouvée entre l'utilisation d'alachlor et le risque de survenue du cancer du testicule (RR=0,75 ; IC 95 % [0,25- 2,23]).

Une étude de mortalité réalisée aux États-Unis parmi les travailleurs de l'industrie chimique n'a pas montré d'excès de risque de décès chez les hommes exposés au 2,4 D (SMR=2,24 ; IC 95 % [0,03-12,47]) (Burns et coll., 2010).

344 En résumé, une majorité des études n'a pas pu mettre en évidence d'association avec une matière active à l'exception du bromure de méthyle.

Études couplées des mesures biologiques des expositions

Plusieurs études de type cas-témoins ont été réalisées au cours de ces dernières années, et sont résumées sur le tableau 9.I. Elles concernent exclusivement des pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme.

Aux États-Unis, une étude disposant de prélèvements sanguins obtenus en moyenne 14 ans avant le diagnostic a mesuré les concentrations circulantes de divers pesticides organochlorés chez 754 cas de cancer du testicule et 928 témoins issus de la population générale (McGlynn et coll., 2008). Les cas et les témoins ont été appariés à l'année de naissance et à l'année de prélèvement. Les données ont été ajustées aux antécédents familiaux de cancer du testicule, de testicule non descendu et à l'indice de masse corporelle. Les auteurs ont rapporté une association significative, avec une relation dose-effet significative, entre le risque de survenue du cancer du testicule et les concentrations plasmatiques en chlordanes (cis-nonachlore et trans-nonachlore) ainsi qu'avec le DDE.

Une autre étude réalisée aux États-Unis et portant sur la comparaison entre 248 cas de cancer du testicule et 630 témoins n'a pas montré d'association avec les concentrations circulantes en onze pesticides organochlorés (Biggs et coll., 2008). Les résultats pour les différents pesticides sont détaillés dans le tableau 9.I.

Une étude portant sur des donneurs de sang ayant participé au programme *Janus Serum Bank* en Norvège a comparé les concentrations plasmatiques en pesticides organochlorés chez 49 sujets ayant développé un cancer du testicule à 51 témoins (Purdue et coll., 2009). Les cas et les témoins ont été appariés à l'âge au prélèvement, à l'année de prélèvement et à la zone de résidence. Un excès de risque non significatif de survenue du cancer du testicule a été retrouvé associé à certaines molécules (DDE, heptachlor époxyde, chlordanes, dieldrine et hexachlorobenzène). La portée de cette étude se trouve limitée par les effectifs réduits.

Une étude suédoise s'est intéressée aux concentrations plasmatiques en 8 pesticides ou métabolites organochlorés chez des cas hospitaliers et des témoins sélectionnés parmi la population générale ainsi que chez leurs mères (Hardell et coll., 2003). Les résultats montrant un excès de risque de survenue de cancer du testicule en lien avec l'exposition au cis-nonachlordane sont de portées limitées tenant compte des faibles effectifs étudiés. Les auteurs ont souhaité également tester l'hypothèse selon laquelle une exposition maternelle pendant la grossesse pourrait favoriser la survenue ultérieure d'un cancer du testicule chez la descendance. Des concentrations plasmatiques plus élevées en hexachlorobenzène et divers chlordanes (cis-chlordane, trans-nonachlordane et cis-nonachlordane) ont été retrouvées chez les mères des cas comparés aux mères des témoins. Mais ici encore, outre les effectifs réduits, les expositions maternelles mesurées en moyenne 30 ans après la période critique (grossesse) limitent la crédibilité des conclusions.

Une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte de 9 744 garçons nés vivants a étudié les éventuelles associations entre les concentrations circulantes maternelles en certains organochlorés et le risque de survenue de cancer du testicule (Cohn et coll., 2010). Quinze cas et 45 témoins appariés à l'âge de naissance ont été comparés. Ni les concentrations plasmatiques en DDT ni celles en DDE n'ont été trouvées associées à une modification de risque. Seul le rapport DDT/DDE était associé à un excès de risque de survenue de cancer du testicule. Les faibles effectifs de cette étude rendent les conclusions difficilement interprétables.

Plus récemment, une étude italienne a comparé les concentrations plasmatiques en DDE et en hexachlorobenzène (HCB) chez 50 cas de cancers du testicule et 48 témoins (Giannandrea et coll., 2011). Le taux de détection était de 18 et 3 % pour le DDE et le HCB respectivement. Les auteurs observent un risque augmenté mais non significatif de survenue de cancer du testicule chez les sujets ayant des valeurs détectables de DDE et significatif chez les sujets ayant des valeurs détectables de DDE et/ou de HCB. Ici encore, les faibles effectifs et le faible pourcentage de valeurs détectables ne permet pas de donner du crédit à cette étude.

En résumé, les résultats significatifs les plus fréquemment retrouvés concernent les chlordanes et le DDT (DDE). Cependant, les effectifs réduits de certaines études limitent leur portée.

Plus b l t é b o l o g u e

La plupart des études visant à établir un lien éventuel entre l'utilisation de pesticides et le risque de survenue de cancer du testicule sont peu informatives au regard des familles chimiques et matières actives. Seuls des pesticides halogénés, bromés ou chlorés, ont fait l'objet d'études plus spécifiques et parmi eux quelques associations positives ont été identifiées.

L'exposition au fumigant bromure de méthyle a été associée à un risque augmenté et significatif de décès par cancer du testicule (Wong et coll., 1984). Cette substance a été classée comme « peu probable d'être cancérigène pour l'Homme » par l'EPA et « inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'Homme » par l'IARC. Mais selon la classification Cancérigène-Mutagène-Reprotoxiques de l'Union européenne, le bromure de méthyle a été classé en catégorie 2 (substances et préparations préoccupantes pour l'Homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes)⁵⁰.

50. <http://www.substitution-cmr.fr/fileadmin/mediatheque/Reglementation/r%C3%A8glement%20CLP-annexe%20VI.pdf>

Parmi les pesticides organochlorés, les études fondées sur leurs dosages dans le sang tendent à montrer que certains d'entre eux (DDE et chlordanes) sont associés à un risque accru de survenue de cancer du testicule. Le DDE, principal métabolite du DDT et particulièrement rémanent dans l'environnement et dans les organismes, est un antagoniste du récepteur des androgènes (Kelce et coll., 1995). Mais on peut s'interroger si ce ne sont pas les propriétés œstrogéniques du DDT, la molécule mère, qui devraient être prises en considération (Bitman et coll., 1968). Les chlordanes sont en revanche considérés comme des agonistes des récepteurs aux œstrogènes (Lemaire et coll., 2006). Aujourd'hui, il reste difficile d'expliquer comment des substances ayant des propriétés hormonales apparemment divergentes pourraient intervenir dans le même sens en favorisant la survenue d'un cancer du testicule.

Fenêtres critiques d'exposition

Le cancer du testicule survient dans la grande majorité des cas chez les jeunes adultes. Cela interpelle sur la période de la vie où des facteurs étiologiques pourraient intervenir. Lorsqu'on se penche sur l'emploi de pesticides dans un contexte professionnel, ce sont les années d'exposition à l'âge adulte qui sont prises en compte. Mais tenant compte de l'âge médian de survenue de ce cancer, il faut constater que la période d'exposition est particulièrement réduite (une dizaine d'années). Même si ce n'est pas une règle absolue, on considère que plusieurs décennies d'exposition à un xénobiotique sont nécessaires pour que ceux-ci contribuent à la survenue d'une pathologie tumorale. On peut donc s'interroger sur la portée des études visant comme période critique l'âge adulte et donc les populations exposées professionnellement aux pesticides.

D'autres fenêtres critiques ont été considérées telles que la période prénatale, la période postnatale précoce, la période pré ou pubertaire, où les testicules subissent des processus de développement, croissance, maturation ou stimulation hormonale. Un grand intérêt a été suscité par la période prénatale car le seul facteur de risque majeur du cancer du testicule identifié à ce jour est le testicule non descendu, la descente testiculaire étant un processus qui prend place, en plusieurs étapes, au cours de la grossesse. Certains auteurs ont associé la survenue du testicule non descendu à celui du cancer du testicule par une origine commune liée à l'exposition intra-utérine à des perturbateurs endocriniens. Cette association a été regroupée sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire. Cependant, l'existence de ce syndrome est toujours discutée de nos jours. Peu d'études épidémiologiques ont porté sur les expositions aux pesticides au cours de ces périodes sensibles, en particulier la période prénatale (Hardell et coll., 2003 ; Cohn et coll., 2010). Les études rétrospectives se trouvent confrontées aux difficultés de reconstitution des expositions ayant eu lieu de nombreuses années auparavant, qui plus est chez la maman. Pour ce qui est des études prospectives, elles sont inexistantes, et celles qui débuteraient demanderont de nombreuses années de suivi avant de pouvoir conclure.

En résumé, l'exposition pendant la période prénatale, postnatale précoce, pré ou pubertaire, périodes sensibles pour le développement et la maturation du testicule, est rarement prise en compte dans les études.

Interactions

Partant de la population de cas et témoins précédemment citée (McGlynn et coll., 2008), les auteurs se sont intéressés aux interactions qui pourraient exister avec des polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des hormones, en particulier stéroïdiennes (CYP17A1, CYP1A1, HSD17B1, HSD17B4 et AR) (Chia et coll., 2010). Deux variants de CYP1A1, rs1456432 et rs7495708, modifient les associations retrouvées avec le trans-chlordane et les chlordanes totaux. Parmi les hommes présentant l'allèle minoritaire du variant rs1456432, un risque augmenté de survenue de cancer du testicule a été retrouvé associé au 4^e quartile d'exposition au trans-chlordane (OR=1,90 ; IC 95 % [1,01-3,56] ; p d'interaction=0,024) ainsi qu'au 4^e quartile d'exposition aux chlordanes totaux (OR=2,07 ; IC 95 % [1,09-3,92] ; p d'interaction=0,014). Des résultats similaires ont été obtenus parmi les hommes présentant l'allèle minoritaire du variant rs7495708. Biggs et coll. (2008) ont étudié l'influence que pourraient avoir les polymorphismes de répétitions des trinuécléotides CAG et GGN présents dans l'exon 1 du récepteur des androgènes. Ces variants n'induisent pas de modification du risque mesuré entre l'exposition au DDE et la survenue de cancer du testicule.

En résumé, certains variants de gènes (CYP1A1) impliqués dans le métabolisme des hormones pourrait être impliqué dans un risque augmenté de survenue de cancer du testicule en lien avec l'exposition aux chlordanes.

En conclusion, la prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparés à des milieux urbains a été signalée pour la première fois en 1969 sans être confirmée dans les années suivantes. En 1985, une revue de la littérature mentionnait que sur six études portant sur le risque de survenue de cancer du testicule chez des populations agricoles, trois de ces études montraient des associations positives et trois autres aucune association.

Deux méta-analyses publiées en 1992 et en 1998, se sont intéressées aux études portant sur le risque de cancer (mortalité ou incidence) chez des populations résidant dans des régions rurales à forte activité agricole. Aucune n'a montré d'excès de risque de cancer de testicule.

La cohorte AHS aux États-Unis après un suivi moyen de plus de 10 années, n'a pas montré d'excès de risque de survenue de cancer du testicule ni chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides ni chez les applicateurs professionnels.

Plusieurs autres études de cohorte menées parmi des populations agricoles ou applicateurs de pesticides dans divers pays du monde (Suède, États-Unis, Finlande, Costa-Rica, Royaume-Uni, Danemark) n'ont pas globalement rapporté d'association significative. Trois études (États-Unis, Royaume-Uni, Finlande) ont présenté des excès de risque significatifs de survenue de cancer

BERGSTRÖM R, ADAMI HO, MÖHNER M, ZATONSKI W, STORM H, et coll. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *Natl Cancer Inst* 1996, 88(11): 727-733

BIGGS ML, DAVIS MD, EATON DL, WEISS NS, BARR DB, et coll. Serum organochlorine pesticide residues and risk of testicular germ cell carcinoma: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(8) : 2012-2018

BITMAN J, CECIL HC, HARRIS SJ, FRIES GF. Estrogenic activity of o,p'-DDT in the mammalian uterus and avian oviduct. *Science* 1968, 162 : 371-372

BLAIR A, MALKER H, CANTOR KP, BURMEISTER L, WIKLUND K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health* 1985, 11(6) : 397-407

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

BRAY F, RICHIARDI L, EKBOM A, FORMAN D, PUKKALA E, et coll. Do testicular seminoma and nonseminoma share the same etiology? Evidence from an age-period-cohort analysis of incidence trends in eight European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15(4) : 652-658

BROWN LM, POTTERN LM. Testicular cancer and farming. *Lancet* 1984, 1(8390) : 1356

BURNS CJ, BODNER KM, JAMMER BL, COLLINS JJ, SWAEN GH. Mortality surveillance of a US wide cohort of chemical industry workers. *J Occup Environ Med* 2010, 52(10) : 982-987

CHIA VM, LI Y, QURAIISHI SM, GRAUBARD BI, FIGUEROA JD, WEBER JP, et coll. Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumour risk by hormone-metabolizing genes. *Int J Androl* 2010, 33(4): 588-596

COCCO P, BENICHOU J. Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene in the United States. *Oncology* 1998, 55(4) : 334-339

COHN BA, CIRILLO PM, CHRISTIANSON RE. Prenatal DDT exposure and testicular cancer: a nested case-control study. *Arch Environ Occup Health* 2010, 65(3) : 127-134

DICH J, WIKLUND K, HOLM LE. Testicular cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, 22(1) : 66

EKBOM A, AKRE O. Increasing incidence of testicular cancer-birth cohort effects. *APMIS* 1998, 106(1) : 225-229

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999, 41(4) : 279-288

FLEMING LE, GÓMEZ-MARÍN O, ZHENG D, MA F, LEE D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003, 43(2) : 227-233

350 FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 2011, 61(5) : 303-310

GIANNANDREA F, GANDINI L, PAOLI D, TURCI R, FIGÀ-TALAMANCA I. Pesticide exposure and serum organochlorine residuals among testicular cancer patients and healthy controls. *J Environ Sci Health B* 2011, 46(8) : 780-787

GUO J, PUKKALA E, KYRÖNEN P, LINDBOHM ML, HEIKKILÄ P, KAUPPINEN T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control* 2005, 16(2) : 97-103

HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, 33(6) : 465-469

HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSTRÖM G, CARLBERG M, DREIFALDT AC, et coll. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003, 111(7) : 930-934

HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, 12(4) : 321-328

JENSEN OM, OLSEN JH, OSTERLIND A. Testis cancer risk among farmers in Denmark. *Lancet* 1984, 1(8380) : 794

JOFFE M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med.* 2001, 58(4) : 281-287

KELCE WR, STONE CR, LAWS SC, GRAY LE, KEMPPAINEN JA, WILSON EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995, 375(6532) : 581-585

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, 145(12) : 1061-1075

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

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, BYE AS, VAGSTAD N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5(1) : 3-9

LEE W. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004, 159 : 373-280

LEMAIRE G, MNIF W, MAUVAIS P, BALAGUER P, RAHMANI R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci* 2006, 79(12) : 1160

LIPWORTH L, DAYAN AD. Rural preponderance of seminoma of the testis. *Cancer* 1969, 23(5) : 1119-1122

MCDOWALL M, BALARAJAN R. Testicular cancer and employment in agriculture. *Lancet* 1984, 1 : 510-511

- MCGLYNN KA, QURAIISHI SM, GRAUBARD BI, WEBER JP, RUBERTONE MV, ERICKSON RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100(9) : 663-671
- MILLS PK, NEWELL GR, JOHNSON DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1984, 1 : 207-210
- PURDUE MP, ENGEL LS, LANGSETH H, NEEDHAM LL, ANDERSEN A, et coll. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 2009, 117(10):1514-1519
- RICHIARDI L, BELLOCCO R, ADAMI HO, TORRÅNG A, BARLOW L, et coll. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13(12) : 2157-2166
- RODVALL Y, DICH J, WIKLUND K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med* 2003, 60(10) : 798-801
- SEWELL CM, CASTLE SP, HULL HF. Testicular cancer and employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1986, I : 553
- TALERMAN A, KAALEN JG, FOKKENS W. Rural preponderance of testicular neoplasms. *Br J Cancer* 1974, 29(2) : 176-178
- VAN DEN EEDEN SK, WEISS NS, STRADER CH, DALING JR. Occupation and the occurrence of testicular cancer. *Am J Ind Med* 1991, 19(3) : 327-337
- WALSCHAERTS M, MULLER A, AUGER J, BUJAN L, GUÉRIN JF, et coll. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl* 2007, 30(4) : 222-229
- WIKLUND K, DICH J, HOLM LE, EKLUND G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989, 46(11) : 809-814
- WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, 41(1) : 15-24

Tableau 9.1 : Pest c des organochlorés et cancer du test cule : études ut l sant des marqueurs b olog ques pour mesurer les expositions

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]				
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)					
McGlyn et coll., 2008	Population générale	754/928	Sang	Cis-nonachlore	39	0,003 µg/g lipides ^d	1,56 [1,11–2,18] ^a				
				Trans-nonachlore	96	0,016 µg/g lipides ^d	1,46 [1,07–2,00] ^b				
				Oxychlordane	98	0,012 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Chlordanes totaux	NP	Non précise	1,51 [1,09–2,10] ^b				
				p,p'-DDE	98	0,25 µg/g lipides ^d	1,71 [1,23–2,38] ^c				
				p,p'-DDT	19	0,025 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				β-HCH	83	0,008 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Mirex	41	0,006 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Biggs et coll., 2008	Population générale	246/630	Sang	β-HCH	95	0,004 µg/g lipides ^e	1,0 †
								γ - HCH	76	0,001 µg/g lipides ^e	1,0 †
Dieldrin	80	0,007 µg/g lipides ^e	1,0 †								
Hexachlorobenzene	100	0,025 µg/g lipides ^e	1,0 †								
Heptachlor epoxide	90	0,004µg/g lipides ^e	1,0 †								
Mirex	95	0,002 µg/g lipides ^e	1,0 †								
p,p'-DDT	97	0,004 µg/g lipides ^e	1,0 †								
o,p-DDT	67	0,0008 µg/g lipides ^e	1,0 †								
p,p'-DDE	100	0,153 µg/g lipides ^e	1,0 †								
Oxychlordane	87	0,006 µg/g lipides ^e	1,0 †								
Trans-nonachlor	99	0,0010 µg/g lipides ^e	1,0 †								

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]				
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)					
Purdue et coll., 2009	Population générale	49/51	Sang	o,p'-DDT	>50	0,016 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				p,p'-DDT	>50	0,194 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				p,p'-DDE	>50	1,833 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				Heptachlor epoxide	>50	0,012 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				Oxychlordane	>50	0,012 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				Trans-nonachlore	>50	0,020 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				Chlordanes totaux	>50	0,045 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				β-HCH	>50	0,130 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Dieldrine	>50	0,055 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				γ-HCH	>50	0,007 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Hexachlorobenzene	>50	0,568 µg/g lipides ^d	1,0 † ^f				
				Mirex	>50	0,001 µg/g lipides ^d	1,0 †				
				Hardell et coll, 2003	Cas hospitaliers/ témoins issus de la population générale	27 à 40 cas/26 à 30 témoins	Sang	Hexachlorobenzene	NP	0,022 µg/g lipides ^d	1,0 †
								p,p'-DDE	NP	0,098 µg/g lipides ^d	1,0 †
cis-Heptachlordane	NP	0,001 µg/g lipides ^d	1,0 † ^g								
cis-chlordane	NP	0,001 µg/g lipides ^d	1,0 †								
Oxychlordane	NP	0,006 µg/g lipides ^d	1,0 †								
MC6	NP	0,002 µg/g lipides ^d	1,0 †								
Trans-nonachlordane	NP	0,008 µg/g lipides ^d	1,0 †								
Cis-Nonachlordane	NP	0,0003 µg/g lipides ^d	2,6 [1,2–5,7]^h								
Chordanes totaux	NP	0,021 µg/g lipides ^d	1,0 †								
22 à 35 mères de cas et 15 à 22 mères de témoins	Sang	Hexachlorobenzene	NP					0,031 µg/g lipides ^d	4,4 [1,7–12,0]^h		
		p,p'-DDE	NP					0,324 µg/g lipides ^d	1,0 †		
		Cis-Heptachlordane	NP					0,001 µg/g lipides ^d	1,0 † ^g		
		Cis-chlordane	NP					0,001 µg/g lipides ^d	2,5 [0,99–6,1]^h		
		Oxychlordane	NP					0,009 µg/g lipides ^d	1,0 † ^g		
		MC6	NP	0,004 µg/g lipides ^d	1,0 †						
		Trans-nonachlordane	NP	0,013 µg/g lipides ^d	4,1 [1,5–11,0]^h						
		Cis-Nonachlordane	NP	0,001 µg/g lipides ^d	3,1 [1,2–7,8]^h						
Chordanes totaux	NP	0,032 µg/g lipides ^d	1,0 †								

Références	Population d'étude	Nombre de cas/témoins	Matrice de mesure	Pesticides étudiés	Niveaux d'exposition		OR [IC 95 %]
					% de détection	Valeurs détectées (médiane)	
Giannandrea et coll, 2011	Cas-témoins hospitalier	50/48	Sang	p,p'-DDE	18	Max 1,2 ng/ml	3,21 [0,77–13,3] ⁱ p=0,087 ^j
				Hexachlorobenzene	3	Max 0,83 ng/ml	
				pp'-DDE + hexachlorobenzene	19		
Cohn et coll, 2010	Cohorte <i>Child Health Developmental Studies</i>	15/45	Sang maternel	pp'- DDT	100	11,89 ng/ml ^d	1,0 [†]
				pp'- DDE	100	53,84 ng/ml ^d	1,0 [†]
				op'-DDT	77	0,36 ng/ml ^d	1,0 [†]
				pp'-DDT/pp'-DDE			3,56 [1,34–11,88] ^k

[†] Risque non différent de 1

^a OR du quatrième quartile. P de tendance 0,009 avec quartiles croissants

^b OR du quatrième quartile. P de tendance 0,03 avec quartiles croissants

^c OR du quatrième quartile. P de tendance 0,0002 avec quartiles croissants

^d valeurs médianes des échantillons détectables chez les témoins ou valeurs médianes des échantillons chez l'ensemble des cas et des témoins

^e OR non significatif et supérieur à 2 pour le troisième tercile

^g OR non significatif et supérieur à 2 pour les valeurs supérieures à la médiane chez les témoins

^h OR pour les valeurs supérieures à la médiane chez les témoins

ⁱ OR pour les valeurs supérieures à la limite de détection (0,2 ng/ml)

^j p de Fisher : proportion de valeurs au dessus de la limite de détection (0,2 ng/ml) chez les cas et chez les témoins

^k OR du quatrième quartile