

11

Tumeurs cérébrales

Les tumeurs du système nerveux central regroupent des entités diverses qui se développent à partir de cellules spécialisées du système nerveux central. On distingue principalement les tumeurs neuroépithéliales (représentées en majorité par les gliomes), les tumeurs des méninges, les tumeurs des nerfs crâniens, et les lymphomes primitifs du système nerveux central.

Les tumeurs neuroépithéliales représentent près de la moitié des tumeurs du système nerveux central. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules entourant les neurones (les cellules gliales). Certaines tumeurs sont mixtes c'est-à-dire qu'elles sont composées d'un mélange de neurones et de cellules gliales. Dans cette catégorie, on trouve également des tumeurs plus rares qui proviennent d'autres types cellulaires.

La classification de l'OMS (Louis et coll., 2007) distingue au total 10 catégories principales de tumeurs neuroépithéliales, dont les plus fréquentes sont les gliomes (astrocytomes, oligodendrogliomes et gliomes mixtes). La forme la plus péjorative est le glioblastome, ou astrocytome de grade 4, qui représente près des deux tiers des gliomes et d'un tiers des tumeurs du système nerveux central. Parmi les autres tumeurs du système nerveux central, celles qui se développent à partir du mésoderme et plus spécifiquement aux dépens des méninges représentent un tiers de l'ensemble, les tumeurs des nerfs crâniens et périphériques environ 15 % et les lymphomes intracérébraux moins de 5 %.

Incidence et évolution

La diversité histologique des tumeurs cérébrales rend particulièrement complexe la comparaison des incidences estimées par les registres dans différentes régions, différents pays et sur des périodes de temps variables.

L'incidence dans le monde des tumeurs cérébrales en 2008 est estimée globalement, à partir des registres généraux de cancer, à 3,5 pour 100 000 (taux annuel standardisé) ce qui correspond à 237 913 nouveaux cas par an dans le monde. Cette incidence, fondée principalement sur l'enregistrement des tumeurs neuroépithéliales, apparaît plus élevée chez l'homme (Ferlay et coll., 2010a et b). Les taux les plus bas sont enregistrés sur le continent africain (1,4/100 000) et

les taux les plus élevés dans les pays européens (5,4/100 000), et en Amérique du Nord (5,6/100 000), et en particulier en Europe du Nord (7,1/100 000) avec des taux supérieurs à 10/100 000 en Norvège, au Danemark et en Finlande.

En 2005, pour la France, les registres généraux de cancer fournissaient des taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale) des tumeurs du système nerveux central malignes de 5,7 pour 100 000 chez l'homme (2 255 cas) et de 4,2 pour 100 000 chez la femme (1 865 cas). Cette localisation se situait ainsi au 15^e rang chez l'homme et la femme des incidences de cancer en 2005 (Bélot et coll., 2008).

Depuis 1999, un registre spécialisé recueille en Gironde l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (y compris les tumeurs bénignes), et fournit des données par type histologique. L'incidence globale de ces tumeurs sur la période 2000-2007, calculée à partir de 1 907 cas incidents, était de 17,6 pour 100 000 (Baldi et coll., 2011). L'incidence des tumeurs neuroépithéliales est de 7,9/100 000 et celle des tumeurs des méninges de 6,0/100 000. L'incidence des tumeurs neuroépithéliales est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (9,3/100 000 *versus* 6,7/100 000) alors que celle des méningiomes est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (8,9/100 000 *versus* 3,3/100 000).

Les données des registres généraux de cancer en France mettaient en évidence entre 1980 et 2005, une progression annuelle de l'incidence des tumeurs malignes de +0,7 % chez l'homme et de +1,1 % chez la femme (Remontet et coll., 2003).

Parallèlement, le registre spécialisé de Gironde met en évidence une tendance globale à l'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales (incluant les tumeurs malignes et bénignes) sur la période 2000-2007 de +2,3 % par an (Baldi et coll., 2011). Cette progression s'explique principalement par l'augmentation importante de l'incidence des méningiomes (+5,4 % par an) et par une augmentation plus récente (à partir de 2003) des tumeurs neuroépithéliales (notamment les gliomes) (+7,45 %).

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées concernant la progression de l'incidence au cours du temps : des modifications de l'enregistrement des tumeurs, des progrès dans les techniques diagnostiques et la prise en charge des patients, ou encore le rôle de facteurs étiologiques tels que les expositions environnementales.

Étiologie

En dehors des radiations ionisantes et de certains syndromes génétiques particuliers (Li-Fraumeni, Turcot), les tumeurs cérébrales, quel qu'en soit le type histologique, ne disposent à ce jour d'aucun facteur étiologique reconnu

(Bondy et coll., 2008). Diverses hypothèses ont été néanmoins soulevées concernant d'une part des facteurs individuels (susceptibilité génétique, facteurs de risque hormonaux, rôle protecteur des allergies, rôle des traumatismes crâniens ou de l'épilepsie), et d'autre part des facteurs de l'environnement professionnel ou général. Ainsi des débats scientifiques portent sur le rôle des champs électromagnétiques (radiofréquences mais aussi champ d'extrêmement basse fréquence), des pesticides, des composés nitrosés, de certaines infections virales, des métaux lourds, des solvants, des colorants, de l'acrylonitrile, de l'aspartame...

Exposition professionnelle aux pesticides et tumeurs cérébrales

Le rôle de l'utilisation professionnelle de pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales a été initialement suggéré à partir des années 1980 par les résultats de cohortes historiques principalement en Amérique du Nord et en Scandinavie qui montraient de manière convergente, des excès de risque de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs (Burmeister, 1981 ; Blair et coll., 1985 ; Delzell et Grufferman, 1985). Les études concernant le rôle des expositions professionnelles aux pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales ont été synthétisées en 1995 sous la forme d'une revue critique de la littérature par Bohnen et coll. (10 études cas-témoins et 21 études de cohortes historiques). Elle concluait que les données alors disponibles, provenant principalement des cohortes historiques de mortalité et des premières études cas-témoins, ne permettaient pas d'établir un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de tumeurs cérébrales (Bohnen et coll., 1995).

Méta-analyses

Entre 1992 et 1998, trois méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1998). Les deux premières synthétisent la littérature épidémiologique concernant les risques de cancers (mortalité et incidence) chez des agriculteurs et la dernière est centrée sur les risques de tumeurs cérébrales en milieu agricole

La méta-analyse de Blair et coll. (1992) sur 16 études (1963-1990) rapporte un excès de risque modéré de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs (RR=1,05 ; IC 95 % [0,99-1,12]), ainsi que celle d'Acquavella et coll. (1998) (RR=1,06 ; IC 95 % [1,02-1,11] réalisée à partir de 27 études (1963-1994).

La méta-analyse réalisée en 1998 par Khuder et coll. sur la survenue de tumeurs cérébrales en milieu agricole porte sur 33 études, qui sont pour les deux tiers des études rétrospectives de mortalité ou d'incidence par cancer

en population agricole et pour le dernier tiers des études cas-témoins explorant généralement les facteurs de risque professionnels de ces tumeurs. Cette méta-analyse sur la période couverte (1981-1996), conclut à une élévation de risque de 30 % des tumeurs cérébrales en milieu agricole, statistiquement significative (RR=1,3 ; IC 95 % [1,09-1,56]), retrouvée dans les analyses par type d'études (cohortes et cas-témoins) mais pas dans celles restreintes aux femmes agricultrices (RR=1,04 ; IC 95 % [0,84-1,29]).

Études de cohortes

Certaines cohortes historiques ont appréhendé de manière plus précise la notion d'exposition en s'intéressant à des utilisateurs professionnels de pesticides spécifiques ou en précisant les expositions agricoles (tableau 11.I). Un excès de mortalité par tumeur cérébrale a ainsi été mis en évidence parmi les applicateurs professionnels de pesticides dans la région de Rome (Figa-Talamanca et coll., 1993). Une cohorte d'agriculteurs canadiens n'a pas trouvé d'association entre la profession agricole et le risque de mortalité par gliome, mais elle a pu mettre en évidence une augmentation modérée en lien avec l'utilisation d'insecticides (Morrison et coll., 1992). Un doublement de la mortalité par tumeur cérébrale a été observé dans une cohorte historique de gérants de terrains de golf aux États-Unis, sur lesquels des quantités importantes de fongicides, herbicides et insecticides sont utilisées (Kross et coll., 1996). L'hypothèse d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales a également donné lieu à la reconstitution d'une cohorte en milieu industriel (production de l'herbicide 2,4-D, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique). Cependant, les effectifs restreints (n=878) n'ont pas permis d'observer de décès par tumeur du système nerveux central lors des premières analyses (Bond et coll., 1988), et seulement 3 décès étaient constatés 22 années plus tard sans qu'une augmentation significative du risque soit observée (SIR⁵³=1,09 ; IC 95 % [0,22-3,19]) (Burns et coll., 2011). Enfin, le recensement national suédois a permis d'étudier de manière rétrospective les expositions aux pesticides (arsenic, herbicides) et la survenue d'astrocytomes ou de méningiomes parmi les hommes en activité professionnelle en 1971 exposés aux champs électromagnétiques (CEM) : une élévation du risque de méningiome a été observée parmi les hommes exposés conjointement aux CEM et aux pesticides/herbicides (Navas-Acien et coll., 2002).

Agricultural Health Study

L'*Agricultural Health Study* n'a pas permis à ce jour d'analyser spécifiquement le lien entre pesticides et tumeurs cérébrales compte tenu du trop faible nombre de cas survenus dans cette large cohorte. Seulement 51 cas ont été

observés depuis l'inclusion parmi les agriculteurs applicateurs de pesticides de cette cohorte (SIR=0,78 ; IC 95 % [0,58-1,03]), 26 parmi leurs conjoints (SIR=1,19 ; IC 95 % [0,39-2,78]), et 5 parmi les applicateurs professionnels (SIR=0,94 ; IC 95 % [0,61-1,37]) (Koutros et coll., 2010). Les auteurs n'ayant analysé le lien entre une localisation de cancer et une matière active qu'au-delà d'un certain nombre de cas exposés (variant selon les publications entre 10 et 30), seules trois matières actives suffisamment fréquentes ont été analysées en lien avec les tumeurs cérébrales. Pour deux d'entre elles (alachlore et atrazine), il n'était mis en évidence aucune association significative (Lee et coll., 2004a ; Freeman et coll., 2011). Concernant le chlorpyrifos, l'analyse des 28 cas survenus sur la période 1993-2001 mettait en évidence une élévation non significative du risque (RR=1,77 ; IC 95 % [0,70-4,50]) parmi les 54 383 applicateurs, sans relation dose-effet en prenant en compte le nombre de jours cumulés d'utilisation. Cependant, pour les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé (score cumulé prenant en compte les tâches réalisées), il était noté une élévation du risque de tumeur cérébrale (RR=4,0 ; IC 95 % [1,2-13,8]) (Lee et coll., 2004b).

En résumé, compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les études de cohorte existantes ont été limitées en termes de puissance et n'ont pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les tumeurs du système nerveux central. Toutefois, des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes historiques (applicateurs professionnels, gérants de terrains de golf...) et une élévation du risque d'incidence est rapporté dans l'AHS chez les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé de chlorpyrifos.

Études cas-témoins

Compte-tenu du faible nombre de cas de tumeurs cérébrales survenant dans les cohortes, des études cas-témoins ont été mises en place pour rechercher des facteurs de risques professionnels. Elles utilisent généralement les intitulés de professions pour explorer un ensemble d'hypothèses, parmi lesquelles celle des pesticides. Certaines de ces études ont pu mettre en évidence un lien entre tumeurs cérébrales et le travail en secteur agricole et/ou sylvicole (Reif et coll., 1989 ; Brownson et coll., 1990 ; Demers et coll., 1991 ; Preston-Martin et coll., 1993 ; Rodvall et coll., 1996).

De la fin des années 1980 à 2000 : les premières études

La première étude cas-témoins ayant comme objectif principal l'analyse du rôle des pesticides s'est déroulée dans la région de Milan à la fin des années 1980 (Musicco et coll., 1988) (tableau 11.1). L'hypothèse explorée était le rôle des

pesticides, pouvant donner des dérivés nitrosés, dans la survenue de gliomes. L'étude incluait 240 patients atteints de gliomes, dont les expositions professionnelles, relevées à partir de calendriers professionnels, ont été comparées d'une part à celles de 465 patients atteints d'autres tumeurs cérébrales (principalement des méningiomes) et d'autre part à 277 patients atteints de maladie neurologique non tumorale. Quel que soit le groupe témoin, un OR de 1,6 statistiquement significatif était mis en évidence, beaucoup plus élevé quand l'exposition était centrée sur l'utilisation déclarée d'insecticides et/ou de fongicides (risque de l'ordre de 4). Il n'était pas mis en évidence de relation dose-effet avec la durée d'utilisation de ces produits. Les auteurs ont suggéré que l'élévation de risque pourrait s'expliquer par la présence d'alkylurées dans le sulfate de cuivre, un fongicide largement utilisé en viticulture, notamment en Italie.

À la suite de ce premier travail, 4 études cas-témoins menées en France, Canada, Italie et États-Unis ont exploré également la relation entre pesticides et tumeurs cérébrales. Dans ces études, l'exposition aux pesticides était estimée par une reconstitution des expositions professionnelles ou bien indirectement par l'intitulé de l'emploi.

L'étude française a comparé les expositions professionnelles de 125 cas de gliomes diagnostiqués à l'hôpital de la Salpêtrière entre 1975 et 1984 à 238 témoins hospitalisés pour des malformations vasculaires non cancéreuses. Une analyse spécifique a été par ailleurs menée dans cette étude dans le secteur du bois où des organochlorés et des créosotes étaient utilisés : une élévation de risque était mise en évidence chez les travailleurs (OR=1,6) mais de manière non significative (Cordier et coll., 1988).

Le registre des cancers de l'Alberta a servi de base à une étude reconstituant l'historique des expositions professionnelles des patients, en particulier ceux atteints de tumeurs cérébrales. Les professions agricoles apparaissaient moins fréquentes chez les patients atteints de tumeurs cérébrales (Fincham et coll., 1992).

De façon similaire, une diminution du risque de tumeur chez les agriculteurs était mise en évidence dans l'étude de Forastière en 1993, qui portait sur les certificats de décès de la région de Viterbo en Italie centrale entre 1980 et 1986 (Forastière et coll., 1993).

L'étude de Smith-Rooker menée à partir d'une base de tumeurs cérébrales constituée en Arkansas montrait qu'un tiers des patients avait occupé un emploi en agriculture ou dans le secteur du bois avant le diagnostic de la tumeur (Smith-Rooker et coll., 1992). Bien que la fréquence d'exposition paraisse relativement élevée, l'absence de groupe de comparaison limite la portée de ce résultat et son interprétation.

Enfin, une étude cas-témoins récente menée à partir des certificats de décès sur la période 1996-2005 dans l'État de Rio de Janeiro mettait en évidence une élévation du risque de décès par tumeur cérébrale chez les hommes ayant

exercé une profession agricole (OR=1,8 ; IC 95 % [1,2-2,7]), ainsi que chez les personnes résidant dans les zones où les plus fortes utilisations de pesticides étaient enregistrées sur l'année 1985 (Miranda-Filho et coll., 2012).

À partir des années 2000 : une méthodologie plus solide

À partir des années 2000 ont été publiées des études cas-témoins abordant la question du lien entre pesticides et tumeurs cérébrales sur un nombre de cas conséquent et avec une méthodologie plus solide, notamment concernant la mesure de l'exposition.

L'*Upper Midwest Study* a été la première d'entre elles. Cette étude reposait sur des cas de gliomes identifiés en milieu hospitalier chez des femmes de 18 à 80 ans dans l'Iowa, le Michigan, le Minnesota et le Wisconsin entre 1995 et 1997, et des témoins des mêmes États recrutés en population générale. Un calendrier professionnel complet a été recueilli, ainsi que des questions spécifiques sur certains pesticides et sur les conditions d'utilisation de ceux-ci. Une première publication a montré l'absence de lien entre gliome et utilisation de pesticides chez les femmes, à l'exception des herbicides de la famille des carbamates pour lesquels existait une tendance à une augmentation du risque non significative (OR=3,0 ; IC 95 % [0,9-9,5]) (Carreon et coll., 2005). Chez les hommes, une seconde publication faisait état d'une diminution significative du risque de gliome pour les insecticides, fumigants et organochlorés (Ruder et coll., 2004 ; voir Carreon et coll., 2005 dans le tableau 11.I) et de résultats non significatifs pour les autres pesticides étudiés. Il faut noter qu'une large proportion d'enquêtes avait été réalisée dans cette étude auprès de proches (chez 43 % des cas et 2 % des témoins), auprès desquels l'information est *a priori* considérée comme plus imprécise. Une analyse menée sur l'ensemble des sujets, hommes et femmes, concluait également à une absence de relation entre l'exposition aux pesticides en général, ou à des pesticides spécifiques mentionnés par les individus (Ruder et coll., 2006 ; voir Carreon et coll., 2005 dans le tableau 11.I). Dans un second temps, les analyses se sont fondées sur d'autres indicateurs d'exposition, en particulier sur le calendrier des cultures, sur la résidence dans la ferme pendant l'enfance, et sur les diverses tâches réalisées sur les cultures et sur les pratiques (Ruder et coll., 2009). Même si globalement le risque de gliome n'apparaissait pas augmenté, voire était diminué pour les utilisateurs de pesticides, une élévation de risque de gliome était mise en évidence pour les personnes déclarant ne pas se laver après les traitements (OR=3,1), ou ne pas changer de vêtements (OR=2,8), ainsi que pour quelques cultures spécifiques. Ainsi, les femmes ayant été exposées aux pesticides dans la culture du mil avaient un risque accru de gliomes (OR=4,2), de même que les hommes exposés à la culture de l'avoine (OR=2,2) après exclusion des enquêtes réalisées auprès de proches. Les données de cette étude ont été ré-analysées en estimant de manière quantitative les expositions des applicateurs de pesticides, à visée agricole ou autre, et dans des contextes

non-professionnels (domestique ou jardinage) (Yiin et coll., 2012). Pour cela, des indicateurs cumulés au cours de la vie ont été calculés en intégrant le nombre d'années de traitement, le nombre de jours par an, et une intensité d'exposition estimée par un hygiéniste industriel sur la base des données de la littérature (études d'exposition en champs). Il n'a pas été mis en évidence d'association positive avec ces différents indicateurs, quel que soit le contexte d'utilisation des pesticides.

Dans le centre des États-Unis, une étude menée dans le Nebraska a porté sur 251 cas de gliomes recrutés entre 1988 et 1993 et 498 témoins en population générale (Lee et coll., 2005). Un quadruplement du risque était mis en évidence pour les hommes ayant résidé ou travaillé dans une ferme plus de 55 ans. De plus, des élévations de risque étaient observées pour les hommes ayant été exposés professionnellement aux insecticides, aux herbicides ou aux pesticides donnant des dérivés nitrosés. Mais ces liens, observés sur l'ensemble des cas étudiés, n'étaient pas retrouvés dans les analyses restreintes aux enquêtes réalisées directement auprès des sujets. Ainsi, les élévations de risque concernent essentiellement les enquêtes réalisées auprès de proches, qui correspondent dans cette étude à 75 % des cas enquêtés.

L'étude cas-témoins Cerephy menée en Gironde à partir de 221 cas de tumeurs repérés par le registre des tumeurs du système nerveux central entre 1999 et 2001 et de 442 témoins recrutés en population générale, a mis en évidence une élévation du risque de tumeur cérébrale significative parmi les sujets les plus exposés professionnellement, et plus marquée pour les gliomes, mais n'a pas montré d'excès de risque pour les méningiomes (Provost et coll., 2007). Un triplement de risque était observé pour les gliomes parmi le quart de sujets les plus exposés au cours de leur vie professionnelle. Une élévation de risque significative pour les expositions environnementales (traitement des plantes d'intérieur) était également observée pour la première fois, et doit être confirmée. Le travail est poursuivi dans le cadre de l'étude cas-témoins Cerenat, élargie à 4 départements (Calvados, Manche, Gironde, Hérault) en incluant davantage de sujets dans des contextes agricoles plus variés. Les données, recueillies en face à face auprès de 596 patients et de 1 192 témoins, sont en cours d'analyse selon une procédure d'expertise des expositions.

Enfin, une étude aux États-Unis a également porté sur plusieurs types de tumeurs (462 tumeurs neuroépithéliales et 195 méningiomes), chez des patients et des témoins hospitaliers non cancéreux recrutés dans des hôpitaux de Boston, Phoenix et Pittsburgh entre 1994 et 1998 (Samanic et coll., 2008). Cette étude ne mettait pas en évidence de lien entre gliomes et exposition professionnelle aux insecticides ou aux herbicides dans les nombreux secteurs explorés (agriculture, jardiniers, industrie...) mais concluait à un doublement de risque (significatif) de méningiome chez les femmes exposées aux herbicides, avec une tendance positive en fonction du niveau et de la durée de l'exposition.

En résumé, avec une mesure plus précise de l'exposition que dans les études avant 2000, les études cas-témoins récentes présentent néanmoins des résultats divergents. En France, une élévation du risque de tumeur cérébrale (gliomes) significative a été rapportée en Gironde dans l'étude Cerephy parmi les sujets les plus exposés professionnellement. Aux États-Unis, une augmentation significative de risque de méningiome est rapportée chez les femmes exposées aux herbicides.

Autres types d'études

Une étude écologique a été menée concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France, en se basant sur les données du recensement agricole. Le lien entre le nombre de décès par tumeur cérébrale par département et un index d'exposition, prenant en compte la surface agricole utilisée et le nombre de personnes-années pour l'activité agricole considérée, a été étudié (Viel et coll., 1998) (tableau 11.I).

En résumé, une élévation du risque de décès par tumeur cérébrale de 11 % statistiquement significative a été observée pour les expositions viticoles en France.

Exposition environnementale

Par ailleurs, quelques études ont exploré l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la survenue de tumeur cérébrale (tableau 11.I).

Il s'agissait principalement d'études écologiques basées sur le lieu de résidence des sujets. L'exposition environnementale était alors définie comme le fait d'habiter dans une ferme ou à proximité (Ahlbom et coll., 1986 ; Aschengrau et coll., 1996), dans une zone à forte activité agricole (Godon et coll., 1989 ; Chrisman et coll., 2009), ou à proximité d'une usine de production de pesticides (Wilkinson et coll., 1997). Certaines de ces études ont observé des associations positives. Une augmentation de 70 à 80 % du risque de tumeur cérébrale a été mise en évidence en Suède pour les personnes ayant résidé dans une ferme durant cinq ans ou plus (Ahlborn et coll., 1986). Dans le Massachussets, le fait de résider à moins de 780 mètres de champs de *cranberries* (distance déterminée à partir de photos aériennes) a été mis en relation avec un doublement statistiquement significatif du risque de tumeur cérébrale, et un risque multiplié par 6,7 pour les astrocytomes (Aschengrau et coll., 1996). En Californie, où les données d'utilisation de pesticides sont disponibles à une échelle géographique fine et pour des matières actives spécifiques, une relation positive a été mise en évidence entre l'incidence des tumeurs cérébrales sur la

période 1988-1992 et l'utilisation d'atrazine dans la zone de résidence (Mills et coll., 1998). Une étude récente au Brésil décrit également une surmortalité par tumeur cérébrale dans les zones moyennement ou fortement exposées aux pesticides agricoles par rapport aux zones faiblement exposées, sur la base des relevés de vente de pesticides fournis par le ministère de l'Agriculture (Chrisman et coll., 2009). En revanche, une étude au Québec ne montrait pas de différence de mortalité par tumeur cérébrale dans les zones les plus utilisatrices de pesticides, sur la base des quantités vendues dans chaque zone géographique (bassins versants) (Godon et coll., 1989). De la même manière, l'étude de Wilkinson et coll. (1997) au voisinage d'une usine de production de pesticides et d'engrais en Angleterre ne mettait pas en évidence d'excès de risque de tumeur cérébrale pour les personnes vivant dans un rayon de 1 à 7,5 km autour de cette usine.

En résumé, quelques études écologiques ont rapporté une augmentation du risque de tumeur cérébrale en rapport avec la résidence (dans une ferme ou à proximité) mais l'ensemble des données ne sont pas convergentes. En Californie, où les données d'utilisation de pesticides sont disponibles à une échelle géographique fine, une relation positive a été mise en évidence entre l'incidence des tumeurs cérébrales sur la période 1988-1992 et l'utilisation d'atrazine dans la zone de résidence.

En conclusion, le nombre d'études portant sur le lien entre tumeurs cérébrales et pesticides reste relativement limité, moins d'une vingtaine, si on ne prend pas en compte les cohortes historiques et les études cas-témoins professionnelles générales, qui n'explorent que très imparfaitement l'exposition aux pesticides ou portent sur un nombre de cas très faible. Les études menées jusqu'à la fin des années 1990 reposaient le plus souvent sur des mesures de l'exposition aux pesticides très sommaires (simples intitulés d'emplois), et n'avaient généralement pas pu conclure à l'existence d'un lien entre pesticides et tumeurs cérébrales, à l'exception d'une étude cas-témoins menée en Italie du Nord.

Entre 1992 et 1998, trois méta-analyses ont été publiées. Deux synthétisent la littérature épidémiologique concernant les risques pour tous les cancers (mortalité et incidence) chez les agriculteurs et rapportent un excès de risque modéré de tumeurs cérébrales, significatif ou à la limite du seuil de significativité. La troisième couvrant la période 1981-1996, porte spécifiquement sur le risque de tumeurs cérébrales en milieu agricole et conclut à une élévation de risque de 30 % de ces tumeurs, statistiquement significative, retrouvée dans les analyses par type d'études (cohortes et cas-témoins) mais pas dans celles restreintes aux femmes agricultrices. Compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du système nerveux central, les études de cohorte existantes, dont l'AHS, sont limitées en termes de puissance et n'ont pu mettre en évidence de manière claire un lien avec les tumeurs du système nerveux central. Toutefois,

des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes historiques (applicateurs professionnels, gérants de terrains de golf...).

À partir des années 2000, des études cas-témoins menées sur plusieurs centaines de cas et disposant de questionnaires spécifiques sur les pesticides ont apporté des arguments plus convaincants. Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence des élévations significatives du risque, dans des contextes agricoles très variés. Parmi elles, une étude cas-témoins menée en France en Gironde rapporte un triplement significatif du risque de gliomes parmi les personnes ayant été les plus exposées aux pesticides en viticulture au cours de leur vie professionnelle. Cependant, ces études ne convergent ni sur le niveau de risque, ni sur le type de tumeurs présentant des risques élevés, ni sur la nature ou les paramètres d'exposition associés à l'élévation de risque. Ces données nécessitent donc aujourd'hui d'être confortées par de nouvelles études, analysant les risques en fonction des types histologiques.

Concernant les risques pour la population générale, ils n'ont été approchés qu'à l'aide d'études écologiques, n'intégrant pas de facteurs individuels, et ne concernent que les expositions de riverains de zones traitées. À noter qu'une étude écologique concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France fondée sur les données du recensement agricole, a mis en évidence une élévation du risque de 11 % statistiquement significative pour les expositions viticoles. Il n'existe pas de données concernant les autres modes d'exposition aux pesticides de la population générale (alimentation, utilisation de pesticides domestiques ou pour le jardinage, usages médicaux et vétérinaires) vis-à-vis du risque de tumeur cérébrale de l'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

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

AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPANNARE B. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 334-337

ASCHENGRAU A, OZONOFF D, COOGAN P, VEZINA R, HEEREN T, et coll. Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1289-1296

BALDI I, GRUBER A, ALIOUM A, BERTEAUD E, LEBAILLY P et coll. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde. Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol* 2011, **13** : 1370-1378

BELOT A, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, JOUGLA E, BENHAMOU E, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56** : 159-175. Epub 2008 Jun 10

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

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

BOHNEN NI, KURLAND LT. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J Neurol Sci* 1995, **132** : 110-121

BOND GG, WETTERSTROEM NH, ROUSH GJ, MCLAREN EA, LIPPS TE, COOK RR. Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 98-105

BONDY ML, SCHEURER ME, MALMER B, BARNHOLTZ-SLOAN JS, DAVIS FG, et coll. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008, **113** : 1953-1968

BROWNSON RC, REIF JS, CHANG JC, DAVIS JR. An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am J Public Health* 1990, **80** : 169-172

BURMEISTER LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst* 1981, **66** : 461-464

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

CARREON T, BUTLER MA, RUDER AM, WATERS MA, DAVIS-KING KE, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 546-551

CHRISMAN JDE R, KOIFMAN S, DE NOVAES SARCINELLI P, MOREIRA JC, KOIFMAN RJ, MEYER A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2009, **212** : 310-321

CORDIER S, POISSON M, GERIN M, VARIN J, CONSO F, HEMON D. Gliomas and exposure to wood preservatives. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 705-709

DELZELL E, GRUFFERMAN S. Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 391-402

DEMERS PA, VAUGHAN TL, SCHOMMER RR. Occupation, socioeconomic status, and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 1991, **33** : 1001-1006

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

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010b. Accessible à : <http://globocan.iarc.fr>, accès le 14/12/2011

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

- FINCHAM SM, HANSON J, BERKEL J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992, **69** : 1276-1285
- FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M, SETTIMI L, TEREZONI B, et coll. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1993, **19** : 382-389
- FREEMAN LE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S, et coll. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1253-1259
- GODON D, THOUÉZ JP, LAJOIE P, NADEAU D. Incidence of cancers of the brain, the lymphatic tissues, and of leukemia and the use of pesticides among Quebec's rural farm population, 1982-1983. *Geogr Med* 1989, **19** : 213-232
- KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 252-260
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105
- KROSS B, BURMEISTER L, OGILVIE L, FUORTES L, FU C. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 501-506
- LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004a, **159** : 373-380
- LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b, **96** : 1781-1789
- LEE WJ, COLT JS, HEINEMAN EF, MCCOMB R, WEISENBURGER DD, et coll. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 786-792
- LOUIS D, OHGAKI H, WIESTLER O, CAVENEE W, BURGER P, et coll. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007, **114** : 97-109 Erratum in: *Acta Neuropathol* 2007, **114** : 547
- MILLS PK. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 410-413
- MIRANDA-FILHO AL, MONTEIRO GT, MEYER A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. *Int J Hyg Environ Health* 2012, **215** : 496-501. Epub 2011 Nov 26
- MORRISON HI, SEMENCIW RM, MORISON D, MAGWOOD S, MAO Y. Brain cancer and farming in western Canada. *Neuroepidemiology* 1992, **11** : 267-276
- MUSICCO M, SANT M, MOLINARI S, FILIPPINI G, GATTA G, BERRINO F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 778-785

- NAVAS-ACIEN A, POLLAN M, GUSTAVSSON P, FLODERUS B, PLATO N, et coll. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 1678-1683
- PRESTON-MARTIN S, LEWIS S, WINKELMANN R, BORMAN B, AULD J, et coll. Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New Zealand, 1948-88. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 529-538
- PROVOST D, CANTAGREL A, LEBAILLY P, JAFFRE A, LOYANT V, et coll. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup Environ Med* 2007, **64** : 509-514
- REIF JS, PEARCE N, FRASER J. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand Cancer Registry-based study. *J Occup Med* 1989, **31** : 863-867
- REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30
- RODVALL Y, AHLBOM A, SPANNARE B, NISE G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 526-532
- RUDER AM, WATERS MA, BUTLER MA, CARREON T, CALVERT GM, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the upper midwest health study. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 650-657
- RUDER AM, WATERS MA, CARREON T, BUTLER MA, DAVIS-KING KE, et coll. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of primary intracranial gliomas in farm and rural residents. *J Agric Saf Health* 2006, **12** : 255-274
- RUDER AM, CARREON T, BUTLER MA, CALVERT GM, DAVIS-KING KE, et coll. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am J Epidemiol* 2009, **169** : 1479-1491
- SAMANIC CM, DE ROOS AJ, STEWART PA, RAJARAMAN P, WATERS MA, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 2008, **167** : 976-985
- SMITH-ROOKER JL, GARRETT A, HODGES LC, SHUE V. Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure. *J Neurosci Nurs* 1992, **24** : 260-264
- VIEL JF, CHALLIER B, PITARD A, POBEL D. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 65-70
- WILKINSON P, THAKRAR B, SHADDICK G, STEVENSON S, PATTENDEN S, et coll. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 101-107
- YIIN JH, RUDER AM, STEWART PA, WATERS MA, CARREÓN T, et coll. Brain Cancer Collaborative Study Group. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health* 2012, **11** : 39

Tableau 11.1 : Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition (professionnelle et environnementale) aux pesticides et tumeurs cérébrales

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|--|--|---|--|---|--|
| ÉTUDES DE COHORTE PROSPECTIVE : AGRICULTURAL HEALTH STUDY (EXPOSITION PROFESSIONNELLE) | | | | | | |
| Lee et coll., 2004a États-Unis | Applicateurs de pesticides (N=49 980) Iowa et Caroline du Nord | Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales (N=13) | 53 % d'applicateurs exposés à l'alachlore | Exposition professionnelle à l'alachlore | Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, antécédent de cancer, état de résidence, autres matières actives | Exposition professionnelle à l'alachlore : RR=0,99 [0,34-2,90] |
| Lee et coll., 2004b États-Unis | Applicateurs de pesticides (N=54 383) Iowa et Caroline du Nord | Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales (N=28) | 40 % d'applicateurs exposés au chlorpyrifos | Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont le chlorpyrifos (auto-déclaration) Nombre de jours cumulés au cours de la vie professionnelle Index cumulé prenant en compte les intensités et la durée d'exposition au cours des différentes tâches | Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, antécédent de cancer, état de résidence, autres matières actives | Exposition professionnelle au chlorpyrifos : RR=1,77 [0,70-4,50] Parmi ceux qui ont complété l'auto-questionnaire : - pas de relation dose-effet avec la durée (p=0,08), mais dernier quartile : RR=2,58 [0,73-9,17] - relation dose-effet avec l'index cumulé (p=0,04) : RR=4,03 [1,18-13,79] |
| Koutros et coll., 2010 États-Unis | Applicateurs de pesticides (N=52 394) Iowa et Caroline du Nord | Incidence de cancers dont tumeurs cérébrales à partir des registres de cancer (N=51) | | Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont l'atrazine (auto-déclaration) | Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, état de résidence, autres matières actives | Agriculteurs : SIR=0,78 [0,58-1,03] Conjoints : SIR=1,19 [0,39-2,78] Applicateurs professionnels : SIR=0,94 [0,61-1,37] |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|--|--|--|---|--|---|---|
| Freeman et coll., 2011 États-Unis | Applicateurs de pesticides (N=57 310) Iowa et Caroline du Nord | Incidence de cancers, dont tumeurs cérébrales à partir des registres de cancer (N=36) | 63 % d'applicateurs exposés à l'atrazine | Exposition professionnelle Liste pré-établie de 50 matières actives dont l'atrazine (auto-déclaration) Nombre de jours cumulés au cours de la vie professionnelle Index cumulé prenant en compte les intensités et la durée d'exposition au cours des différentes tâches | Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'études, état de résidence, autres matières actives | Exposition professionnelle à l'atrazine Durée cumulée (4 ^e quartile) : RR=0,97 [0,35-2,70] Index cumulé (4 ^e quartile) : RR=0,62 [0,21-1,78] |
| ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE MORTALITÉ (EXPOSITION PROFESSIONNELLE) | | | | | | |
| Bond et coll., 1988 États-Unis | 878 ouvriers d'une usine de production de 2,4-D dans le Michigan entre 1945 et 1982 (0 à 37 ans de suivi) | Relecture des certificats de décès 111 décès mais aucun par tumeur cérébrale | Tous exposés Durée moyenne d'exposition : 3 ans | Exposition professionnelle au 2,4-D Matrice emploi-exposition (3 niveaux) Dose cumulée en intégrant la durée et le niveau moyen d'exposition pour chacun des 3 niveaux Secteur de production | Âge, niveau salaire, délai depuis entrée, expositions autres (2,4,5-T) | Aucun décès par tumeur cérébrale Le nombre restreint de sujets inclus dans l'étude n'aurait pas permis de mettre en évidence un risque inférieur à 5. |
| Morrison et coll., 1992 Canada | Hommes agriculteurs canadiens de Alberta, Saskatchewan, Manitoba, suivis entre 1971 et 1987 (N=155 547) | Décès par tumeur cérébrale (croisement avec registre de cancer et récupération du type histologique) (N=226) | Exposition des cas Herbicides : 47 % Insecticides : 6 % | Exposition professionnelle Données du recensement agricole canadien Vérification de la profession notée sur le certificat de décès | Âge, année de décès | Pas d'élévation du risque de tumeur cérébrale dans cette cohorte agricole : SIR=0,98 [0,80-1,05] Élévation NS du risque avec la surface traitée par des insecticides, sans relation dose-effet Pas de lien avec les herbicides |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|--|--|---|---|-----------------------|---|
| Figa-Talamanca et coll., 1993 Italie | Applicateurs (hommes) de la région de Rome ayant obtenu une licence entre 1973 et 1979 (N=2 310) (suivi 10 à 15 ans) | Certificats de décès (CIM 9) N=207 dont 7 décès par tumeur cérébrale (2 attendus dans la population de référence) | Dans un sous-échantillon des applicateurs (n=527) : 93 % d'utilisateurs de pesticides | Exposition professionnelle Avoir une licence d'utilisation Durée d'exposition | Âge | SMR=260, p<0,05 population référence régionale SMR plus élevés pour les durées d'exposition plus courtes |
| Kross et coll., 1996 États-Unis | Gérants de terrains de golf Décès entre 1970 et 1992 (N=686) Comparaison avec la population américaine | Décès par tumeur cérébrale (N=8) | Exposition non quantifiée | Exposition professionnelle Être membre de l'association américaine des gérants de golf (GCSSA) | Âge | PMR=234 [121-454] |
| ÉTUDES DE COHORTE RETROSPECTIVE (EXPOSITION PROFESSIONNELLE) | | | | | | |
| Navas-Acien et coll., 2002 Suède | Hommes suédois de 25 à 64 ans en 1971, en activité en 1960 et 1970, avec un emploi classé exposé aux CEM d'après une matrice Suivi sur la période 1971-1989 | Cas de cancer du registre suédois (CIM : code 193.0) : astrocytomes (N=2 859) et méningiomes (N=993) | Exposition aux herbicides/pesticides : ~ 12 % des cas | Exposition professionnelle Données des recensements suédois de 1960 et 1970 sur les emplois, secteurs d'activité, résidence Matrice : absence d'exposition, exposition possible ou probable à l'arsenic, pesticides ou herbicides + CEM et autres substances chimiques | Exposition aux CEM | Exposition aux pesticides/herbicides + exposition aux CEM 0,13-0,20 µT : Astrocytomes RR=1,57 [1,11-2,22] + exposition aux CEM >0,20 µT : Astrocytomes RR=2,08 [0,86-5,02] Pas de relation avec les méningiomes |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|--|--|--|--|--|---|---|
| ÉTUDES CAS-TÉMOINS (EXPOSITION PROFESSIONNELLE) | | | | | | |
| Cordier et coll., 1988 France | Cas : 125 hommes de moins de 65 ans diagnostiqués en neurologie à La Pitié Salpêtrière Témoins : 238 hommes hospitalisés pour malformation vasculaire non cancéreuse Questionnaire postal Investigation complémentaire dans le secteur du bois | Gliomes diagnostiqués entre 1975 et 1984 | 9 cas ayant travaillé dans le secteur du bois (7,2 %) | Exposition professionnelle Activité, métier, années début et fin Étude complémentaire chez travailleurs du bois : solvants, créosotes, organochlorés (pentachlorophénols, lindane), coefficient de confiance et probabilité d'exposition | Âge, zone de résidence (Paris, Île-de-France, autre) | Enseignants : OR=4,1 [1,4-12,3] Travailleurs du bois : OR=1,6 NS Hypothèses du rôle des OC et des solvants mais il existe d'autres cancérogènes : poussière de bois et formaldéhyde |
| Musico et coll., 1988 Italie | Cas de gliomes dans 2 hôpitaux de Milan 1983-1984 Témoins : 1) autres tumeurs cérébrales (T) (N=465), 2) maladies neurologiques non cancéreuses (N=277) Type entretien non précisé | Gliomes définis selon classification de Rubinstein (N=240) | Exposition des cas : agriculture 25 %, pesticides 17 %, insecticides/ fongicides 15 %, herbicides 4 % | Exposition professionnelle Calendrier professionnel et tâches Questionnaire spécifique sur insecticides (I) / fongicides (F) et engrais, herbicides Durée de l'emploi en agriculture | Sexe, âge, lieu résidence, catégorie sociale | Agriculteurs/tous témoins : OR=1,6 [1,06-2,42] Utilisateurs/tous témoins : OR=1,6, p<0,05 I + F / tous témoins : OR=3,6, p=0,006 I + F / témoins T : OR=4,7, p=0,007 Pas de différence hommes/ femmes Pas de relation dose-effet avec durée emploi en agriculture |
| Fincham et coll., 1992 Canada | Cas-témoins dans cohorte rétrospective Questionnaire postal Personnes de 25 à 74 ans habitant en Alberta et ayant eu un cancer enregistré dans le registre | Tumeur du SNC enregistrée dans le registre du cancer de l'Alberta | 1 130 agriculteurs 3 563 non agriculteurs | Exposition professionnelle Reconstitution de l'histoire professionnelle par envoi d'un auto-questionnaire Emploi principal en agriculture | Tabac, alcool | Agriculteurs : trois fois moins de tumeur cérébrale que les non agriculteurs Schéma d'étude limité : analyse au sein des personnes atteintes de cancer |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|---|--|--|--|---|--|
| Forastière et coll., 1993 Italie | Province de Viterbo (Italie centrale) Certificats de décès sur la période 1980-1986 Cas : décès de 17 sites de cancer (N=1 579) Témoins : parmi autres décès (N=480) | Décès par tumeur cérébrale (N=23) | 56,9 % d'agriculteurs au total dont culture blé (51 %), vignes (47 %), olives (49 %), fruits (51 %), maïs (57 %)... | Exposition professionnelle Identification des agriculteurs par la caisse de retraite des agriculteurs (période 1953-1985) (latence de 10 ans) Durée de travail en agriculture Liste des licences pesticides en 1971-1972 Matrice des cultures par commune Index cumulé d'exposition aux cultures | Âge | Agriculteurs : OR=0,67 [0,29-1,50] Moins de 10 ans : OR=0,16 [0,01-0,93] p<0,10 Plus de 10 ans : OR=1,04 [0,43-2,44] Pas d'association significative en fonction des cultures ou en fonction de la licence |
| Carreon et coll., 2005 Ruder et coll., 2004 Ruder et coll., 2006 États-Unis | <i>Upper Midwest Study</i> Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face | Gliomes primitifs confirmés par histologie 341 cas femmes 527 témoins femmes 457 cas hommes 648 témoins hommes | Résidence/travail sur la ferme : 62 % Application de pesticides : 8 % femmes, 29 % hommes Lavage des tenues : 20 % femmes, 3 % hommes Pesticides stockés : ~ 9 % des domiciles | Exposition professionnelle Calendrier professionnel Questions spécifiques : arsenicaux, acide benzoïque, carbamates (I, F, H), chloro-acétanilides, dinitroanilines, inorganiques, OC, OP, phénoxy, triazines, dérivés de l'urée, dérivés œstrogéniques Nombre de jours d'application, surfaces traitées Exposition para-professionnelle Laver les tenues Stocker des pesticides au domicile | Âge, niveau d'études, état résidence, expositions domestiques | Exposition professionnelle femmes : Pas de lien Tendance NS pour herbicides carbamates : OR=3,0 [0,9-9,5] Exposition professionnelle hommes : Diminution du risque de gliome Insecticides OR=0,53 [0,37-0,77] Fumigants OR=0,57 [0,34-0,95] Organochlorés OR=0,66 [0,47-0,94] Enquête auprès de proches (43 % des cas femmes, 47 % des cas hommes) |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|--|
| Lee et coll., 2005 États-Unis | Sous-projet de <i>Nebraska Health Study II</i> Entretien téléphonique Adultes blancs de 66 comtés Est du Nebraska Cas : diagnostiqués entre 1988-1993 (N=251) Témoins : proviennent d'une étude cas-témoins antérieure sur Hodgkin + annuaire téléphonique (> 65 ans) (N=498) | Gliomes avec confirmation histologique enregistrés dans le registre des cancers du Nebraska ou dans 11 hôpitaux | Exposition des cas : insecticides 17 %, herbicides 15 %, pesticides nitrosables 14 % | Exposition professionnelle Questions spécifiques sur l'utilisation de pesticides si vie/travail sur une ferme Nombre d'années d'activité Taille de la ferme principale Liste de 37 pesticides utilisés au Nebraska avant 1985 (20 I et 17 H) dont 16 peuvent donner des dérivés nitrosés | Âge, sexe, statut vital, race, traumatisme crânien, statut marital, niveau d'études, alcool, antécédents médicaux | 60 % d'enquêtes auprès de proches Avoir travaillé sur une ferme : + de 55 ans OR=3,9 [1,8-8,6] Insecticides OR=1,8 [1,0-3,0] tous cas OR=3,0 [1,5-6,2] proches Herbicides OR=1,7 [1,0-3,0] tous cas OR=2,8 [1,4-5,9] proches Pesticides nitrosables OR=1,9 [1,1-3,4] tous cas OR=3,4 [1,6-7,3] proches Risque toujours plus élevé lors de l'enquête auprès des proches Élévation significative du risque (tous cas) pour 2,4-D, alachlore, atrazine, métribuzine, paraquat, pendiméthaline, trifluraline, bufencarbe, chlorpyrifos, coumaphos, fonofos, lindane, terbufos |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|---|
| Provost et coll., 2007 France | Cas : Registre spécifique de Gironde (1999-2001) (étude Cerephy) Témoins : 2 par cas en population générale (listes électorales) (N=442) Entretien en face à face | Tumeurs cérébrales primitives de l'adulte (ICD-O) (N=221) | 35 % d'exposition professionnelle et 5 % d'applicateurs 33 % résidence rurale | Exposition professionnelle Calendrier professionnel Expertise des calendriers (probabilité, fréquence, intensité) Questions spécifiques en agriculture : calendrier des cultures Historique des tâches et matériel Construction d'un index intégrant la durée, et prise en compte des quartiles Exposition environnementale Utilisation de pesticides au domicile, dans le jardin et contre les termites Résidence en zone rurale/ viticole | Âge, sexe, niveau d'études, statut marital, alcool, tabac, expositions chimiques autres, exposition CEM | Exposition professionnelle : Toutes expositions OR=1,3 [0,9-1,9] 4 ^e quartile index OR=2,2 [1,1-4,2] Gliomes 4 ^e quartile OR=3,2 [1,1-9,1] Méningiomes NS Exposition environnementale : Pas de relation avec habitat rural, jardinage Traitement des plantes d'intérieur OR=2,2 [1,2-4,3] Gliomes OR=2,6 [0,96-6,9] |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|---|--|--|---|---|--|
| Samanic et coll., 2008 États-Unis | Cas hospitaliers (1994-1998) à Phoenix, Boston, Pittsburgh Témoins du même hôpital pour cause non cancéreuse N=765 dans analyse Entretien en face à face | Tumeurs neuroépithéliales (N=462), méningiomes (N=195) (ICD-O) | 51,2 % exposés professionnels aux insecticides et 22,3 % aux herbicides | Exposition professionnelle Calendrier professionnel Modules spécifiques pour 64 métiers : évaluation herbicides et insecticides pour exploitants, ouvriers agricoles, jardiniers, concierges Matières actives pour les agriculteurs Matrice emploi-exposition pour les autres emplois (jardiniers, forêt, golfs, industrie pesticides) : probabilité, fréquence, intensité pour insecticides et herbicides et mêmes paramètres en agriculture en fonction du matériel, de la culture et des tâches | Âge, niveau d'études, race, statut marital, hôpital, entretien/ proche, distance/ hôpital, niveau revenu, tabac, radiothérapie | Pas de lien entre gliomes et exposition professionnelle aux insecticides ou herbicides chez hommes et femmes Pas de lien entre méningiomes et insecticides ou herbicides chez hommes Élévation du risque de méningiome chez les femmes exposées aux herbicides : OR=2,4 [1,4-4,3] , avec une tendance en fonction de l'exposition |
| Ruder et coll., 2009 États-Unis | <i>Upper Midwest Study</i> Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face | Gliomes primitifs confirmés par histologie 798 cas 1 175 témoins | 24 % des sujets ont résidé sur une ferme seulement dans l'enfance | Calendrier des cultures (et surfaces) Résidence sur une ferme au cours de l'enfance Tâches réalisées sur les cultures EPI (équipement de protection individuelle) | Âge, niveau d'études, état résidence, expositions domestiques | Vivre sur ferme/petite enfance OR=0,90 [0,70-1,15] Exposition aux cultures : maïs OR=0,37 [0,2-0,69] avoine OR=0,63 [0,40-1,00] soja OR=0,69 [0,48-0,98] mil (femmes) OR=4,2 [1,13-15,6] Mode d'application : jamais de lavage immédiat OR=3,08 [1,78-5,34] jamais de changement de vêtements OR=2,84 [1,04-7,78] |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|--|--|---|---|---|---|
| Yiin et coll., 2012 États-Unis | <i>Upper Midwest Study</i> Analyse restreinte aux applicateurs de pesticides Cas hospitaliers 18-80 ans de l'Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin 01/01/95 au 31/01/97 Témoins permis de conduire (16-64 ans) + témoins Medicare (65-80 ans) Enquête en face à face Enquête auprès de proches | Gliomes primitifs confirmés par histologie 228 cas 417 témoins | Tous sont applicateurs. Pesticides les plus fréquents : OP | Exposition professionnelle (agricole et non agricole) Liste de pesticides actuels et passés classés : 1) sur animaux, 2) sur cultures, 3) dans bâtiments 1re année d'utilisation, nombre d'années, nombre de jours par an (calcul du nombre de jours cumulés Estimation de l'intensité en fonction des décades et du type de pesticides par un expert hygiéniste sur la base de la littérature en mg/h (contamination cutanée) Exposition extra-professionnelle : domestique et de jardinage | Âge, sexe, niveau d'études | Exposition professionnelle agricole Nombre d'années cumulées et nombre de jours cumulés : pas de lien. Diminution du risque avec les phénoxy-herbicides (seulement en incluant les enquêtes auprès de proches) Exposition professionnelle non agricole Tendance à une diminution du risque Exposition domestique et jardinage Association négative avec 2,4-D, arsenicaux, OP , phénoxys |
| Miranda-Filho et coll., 2012 Brésil | Hommes de 18 ans et plus résidant dans l'État de Rio de Janeiro Cas (N=2 040) Témoins : tirés au sort dans la base de décès, appariés (2 témoins/ cas) sur l'année de décès et par classe d'âge (N=4 140) | Décès entre 1996 et 2005 Tumeur cérébrale codée selon CIM 10 : C70.0, C71.0-C71.9, C72.2-C72.5 | 4,7 % d'agriculteurs chez les cas et 3,3 % chez les témoins | Profession mentionnée sur le certificat de décès : agriculteurs (y compris élevage), ouvriers agricoles et mécaniciens agricoles (manquante sur 11,3 % des certificats et non utilisable dans 31 %) Zone de résidence classée selon l'utilisation de pesticides par habitant (quartiles) en 1985 | Ethnie, âge, lieu de résidence, niveau d'études | Exposition professionnelle Être agriculteur : OR=1,8 [1,2-2,7] Exposition résidentielle 3 ^e quartile : OR=1,2 [1,0-1,5] 4 ^e quartile : OR=1,2 [0,9-1,5] |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|--|---|---|--|---|---|---|
| ÉTUDES CAS-TÉMOINS (EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE) | | | | | | |
| Ahlbom et coll., 1986 Suède | 20-75 ans 78 cas diagnostiqués en 1980-1981 dans 2 hôpitaux de Stockholm et Uppsala 92 témoins en population (TP), 197 témoins hospitaliers (TH) : autres tumeurs ou anévrisme cérébral Questionnaire postal et complément téléphonique | Astrocytomes | 52,6 % des cas ont habité près d'une ferme et 12,8 % ont été exposés aux insecticides/ herbicides | Exposition environnementale : avoir habité à proximité d'une exploitation agricole pendant au moins 5 ans Exposition aux insecticides et herbicides | Sexe, âge | Résidence à la ferme Cas vs TH : OR=1,7 [1,0-2,8] Cas vs TP : OR=1,8 [0,9-3,4] Insecticides/herbicides Cas vs TH : OR=2,4 [0,9-6,5] Cas vs TP : OR=1,3 [0,5-3,5] |
| Aschengrau et coll., 1996 États-Unis | Cas habitant la région d'Upper Cape (à partir des listes des décès de la région) Témoins de la zone : numéros téléphoniques aléatoires pour les < 65 ans, liste de l'assurance maladie pour les > 65 ans Entretien téléphonique : 86 % Face à face : 14 % | Registre des cancers du Massachusetts 37 cas incidents (1983-1986) de tumeurs cérébrales (dont 9 astrocytomes) | 35 % des cas ont été exposés | Exposition résidentielle Positionnement géographique des résidences : photos aériennes de l'occupation du sol (cranberries) en 1951, 1971 et 1984 Être exposé = résider dans un rayon de 780 m (distance exacte à la culture) Prise en compte de la durée | Sexe, âge, statut vital, exposition professionnelle, jardinage, traitements antitermites, proximité d'une base militaire | Exposition résidentielle (prenant en compte une latence de 15 ans) Tumeurs cérébrales : OR=2,0 [0,8-4,9] Astrocytomes : OR=6,7 [1,6-27,8] Relation dose-effet positive (mais petits effectifs) |
| ÉTUDES TRANSVERSALES (EXPOSITION PROFESSIONNELLE) | | | | | | |
| Smith-Rooker et coll., 1992 États-Unis | Base de tumeurs cérébrales de l'Université de l'Arkansas (Programme de traitement des tumeurs cérébrales) | Extraction non aléatoire de 100 dossiers de glioblastomes (21-78 ans) | | Exposition professionnelle Dernier emploi occupé plus d'un an avant le diagnostic du glioblastome | Lors du diagnostic : âge, sexe Lieu résidence Emploi (> 1 an) | 33 % des cas de glioblastomes travaillent en agriculture ou dans l'industrie du bois |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|---|--|--|---------------------------------------|---|---|--|
| ÉTUDES ÉCOLOGIQUES | | | | | | |
| Godon et coll., 1989 Canada | Province de Québec : communes ayant 10 fermes ou plus et plus de 3,3 % de fermiers | Incidence de cancers du cerveau, hémopathies Référence : taux d'incidence du Québec en 1982/1983 | Pas de données individuelles | Exposition environnementale Regroupement des 34 bassins versants en 3 classes par rapport aux ventes de pesticides | Pas de données individuelles | SMR<1 pour tumeur cérébrale |
| Wilkinson et coll., 1997 Angleterre | Voisinage d'une usine de production de pesticides et d'engrais au Nord Est de Londres Période 1977-1989 | Décès (1981-1992, N=200) et cas incidents de cancers (1977-1981, N=81) observés et attendus, taux anglais et gallois, notamment tumeurs bénignes et malignes du SNC | NA | Exposition environnementale Distance de résidence par rapport à l'usine (selon 8 cercles concentriques de 1 à 7,5 km) Plus de 250 molécules manipulées dans l'usine | Pas de prise en compte de facteurs individuels (et notamment l'exposition professionnelle) | Légère augmentation du risque de cancer, tous sites confondus (4 % dans un rayon de 7,5 km et 10 % dans un rayon de 1 km) Pas de relation avec distance Pas d'excès de risque pour les tumeurs du cerveau |
| Mills, 1998 États-Unis | Californie Analyse de six sites de cancer à partir du registre : LMNH, leucémie, sarcomes, tumeurs cérébrales, prostate, testicule | Incidence de tumeurs cérébrales sur la période 1988-1992 | Non précisée | Exposition environnementale Registre de pesticides : quantités utilisées par commune en 1993 Prise en compte dans l'analyse de 6 pesticides : atrazine, captane, 2,4-D, diazinon, dicofol, trifluraline | Âge, ethnie | Corrélation entre incidence de tumeur cérébrale et exposition à l'atrazine chez les hommes hispaniques |

| Référence Pays | Population étudiée Méthodologie de l'étude | Définition de la pathologie | Fréquence/Probabilité d'exposition | Méthode d'estimation de l'exposition | Facteurs d'ajustement | Résultats [IC 95 %] |
|-----------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|--|
| Viel et coll., 1998 France | Agriculteurs et ouvriers agricoles de 89 départements français, âgés de 35 à 74 ans (N=837 413) Référence : population française | Certificats de décès (1984-1986) Gliomes, glioblastomes, astrocytomes, médulloblastomes, oligodendrogliomes, épendymomes | NA | Exposition professionnelle Index d'exposition viticole par zone géographique= personnes-années d'activité agricole à partir du recensement agricole de 1970 X % de surface agricole vignes | Modèle à effet aléatoire Niveau socioéconomique des exploitations du département | Risque de décès par tumeurs cérébrales des agriculteurs SMR=1,25 [1,10-1,42] , p<0,001 Risque en relation avec index viticole RR=1,11 [1,03-1,19] |
| Chrisman et coll., 2009 Brésil | Hommes de 11 États brésiliens disposant de données de vente de pesticides | Statistiques brésiliennes de décès (CIM 10) entre 1996 et 1998 : taux de mortalité par âge et standardisés pour divers cancers dont cerveau | Pas de données individuelles | Exposition environnementale Quantité de pesticides par habitant en 1985 dans 11 États brésiliens (auprès du ministère de l'Agriculture) Catégories basse, moyenne, haute (tertiles) | Statut socioéconomique, alimentation, conditions sanitaires, alcool, tabac | Par rapport à la zone de basse exposition Zone moyenne MRR=1,90 [1,83-1,96] Zone haute MRR=1,76 [1,70-1,82] Tendance non significative (p=0,11) |

CEM : Champs électromagnétiques ; CIM : Classification internationale des maladies ; F : Fongicides ; H : Herbicides ; I : Insecticides ; ICD-O : *International Classification Disease-Oncology* ; LMNH : Lymphome malin non hodgkinien ; MRR : *Mortality Rate Ratio* ; NA : non applicable ; NS : Non significatif ; OC : Organochlorés ; OP : Organophosphorés ; OR : *Odds Ratio* ; PMR : *Proportionate Mortality Ratio* ; RR : Risque relatif ; SIR : *Standardized Incidence Ratio* ; SNC : Système nerveux central