

AGRICOH : Exposition aux pesticides et risque de cancers lymphatiques hématopoïétiques au sein du consortium d'études AGRICOH : analyse combinée

Maria Leon-Roux

Mail : leonrouxm@iarc.fr

Responsables des équipes impliquées

- Lebailly Pierre (étude AGRICAN), Université de Caen Basse-Normandie
- Baldi Isabelle (étude AGRICAN), Université Bordeaux Segalen (AGRICAN, France)
- Nordby Karl-Christian, (Cancer in the Norwegian Agricultural Population, Norway), National Institute of Occupational Health, Oslo
- Beane Freeman Laura, (Agricultural Health Study, USA); , National Cancer Institute, USA
- Kromhout Hans, (IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences), The Netherlands)
- Leon-Roux Maria, Schüz, Joachim, (CIRC (Centre International de la Recherche sur le Cancer), Lyon)

Mots clefs

Pesticides, agriculteurs, lymphome, leucémie, cancer, cohorte

Ce projet a évalué l'association entre l'exposition à 14 groupes de pesticides et 33 agents actifs et l'apparition de tumeurs myéloïdes et lymphoïdes chez 316 270 agriculteurs inscrits dans les trois études de cohorte du consortium AGRICOH : l'étude « Agriculture française et Cancer » (AGRICAN), Cancer in the Norwegian Agricultural Population (CNAP) et l'Agricultural Health Study Etats-Unis (AHS). L'analyse des données n'est pas encore terminée et les résultats épidémiologiques sont donc préliminaires. L'exposition à quelques insecticides et herbicides est associée à un risque accru de cancers lymphatiques hématopoïétiques au vu de nos analyses préliminaires.

Contexte et objectifs

Chez l'homme, l'exposition répétée aux pesticides, en particulier chez les populations agricoles, a été associée à l'apparition de cancer chez les adultes et les enfants. Ce projet a évalué si l'exposition aux pesticides, déterminée en utilisant des matrices de cultures d'exposition, est associée à un risque accru de cancers lymphatiques hématopoïétiques pour une population de 316 270 agriculteurs à partir de trois études de cohortes en France, Norvège et aux Etats-Unis faisant partie du consortium AGRICOH. Les objectifs initiaux du projet sont : 1) de développer des matrices cultures-expositions et des matrices expositions aux animaux pour évaluer l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs, 2) de rassembler les données des trois études de cohorte afin de déterminer les estimations combinées de risque de cancer en association avec l'exposition aux pesticides en utilisant les méthodes de méta-analyse, 3) de calculer une tendance dose-réponse pour les différents types de pesticides.

Méthodes

Cohortes

Nous avons inclus les agriculteurs de la cohorte AGRICAN (n = 127 282), de la cohorte CNAP (n = 137 821) et de la cohorte AHS (n = 51 167).

Évaluation des expositions

Dans la cohorte AHS, deux types d'informations avaient été récupérés auprès des agriculteurs : les pesticides utilisés, mais aussi les pesticides utilisés précédemment et le nombre d'années de leurs utilisations. Les informations recueillies au moment de l'enregistrement des agriculteurs dans la cohorte, et pendant les cinq ans de l'étude, portaient sur les pesticides utilisés pour chacune des cultures déclarées ainsi que sur les pesticides utilisés sur les cultures produites l'année précédente. Les participants d'AGRICAN ont fourni des données rétrospectives sur la croissance des cultures, indiqué s'ils utilisaient des pesticides sur les cultures (oui/non) et sur les dates de début/fin de ces activités. Les participants de la cohorte CNAP ont donné des informations sur la croissance des cultures l'année précédant la date du recensement obligatoire. Ce recensement été réalisé tous les dix ans de 1969 à 1989. Les informations sur les sommes dépensées pour les pesticides (1969) et l'équipement de pulvérisation de pesticides à la ferme (1979) ont été considérées comme des indicateurs de l'utilisation des pesticides. Les données autodéclarées sur l'utilisation des pesticides (1 des 3 cohortes) et les matrices culture-exposition, propres à chaque pays (2 des 3 cohortes) ont été utilisées pour estimer l'exposition des substances actives et les groupes de pesticides pour la période 1950-2009. ...

--- Enquête sur les pesticides

La sélection de substances actives (33) et des groupes chimiques (14) a été basée sur une utilisation potentielle dans plus d'un pays, sur la fréquence d'utilisation et sur les attentes a priori de leurs associations avec des tumeurs malignes lympho-hématopoïétiques.

Suivi de cancer

La première incidence d'une tumeur maligne myéloïde ou lymphoïde au sein des membres de la cohorte sans cancer (sauf pour le cancer cutané non mélanome) était le centre d'intérêt principal dans cette étude. Le suivi de cancer a eu lieu entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2011, avec un début exact et une fin variant entre les cohortes.

Analyses

Les modèles de Cox sur les risques proportionnels ont été utilisés pour calculer les estimations d'association des coefficients de risque (HR) et 95% des intervalles de confiance (IC) pour 18 résultats de cancer avec des substances actives individuelles et avec des groupes chimiques. La catégorie de référence dans toutes les analyses contenait des participants classés comme jamais exposés au produit chimique considéré. Des modèles ont été exécutés individuellement pour chaque cohorte et ajustés pour les différents ensembles de variables. Les estimations obtenues ont été rassemblées en utilisant des effets aléatoires de méta-analyses.

Principaux résultats obtenus et applications envisageables, lien au plan Écophyto

L'étude comporte 237 317 hommes et 78 953 femmes agriculteurs. Alors que 44% des participants de la cohorte AGRICAN sont des femmes, il n'en n'est pas de même pour les cohortes AHS et CNAP où le pourcentage de femmes est respectivement de 3% et 16%.

Au début du suivi, les membres de l'AHS sont plus jeunes, avec un âge médian de 46 ans, tandis que les participants d'AGRICAN sont plus âgés, avec un âge moyen de 67 ans. La valeur correspondante pour les agriculteurs norvégiens est de 51 ans. Les cultures les plus communément produites parmi les participants de la cohorte sont les prairies (AGRICAN, 70%), les pommes de terre (CNAP, 31%) et le maïs (AHS, 74%).

Pour AHS, 99% des participants sont considérés comme ayant été exposé aux pesticides, 68% pour AGRICAN et 63% pour CNAP. L'écrasante majorité des agriculteurs dans la cohorte AHS (92%) déclare avoir utilisé des insecticides

organophosphorés alors que l'on estime que 64% et 42% des agriculteurs dans AGRICAN et CNAP ont potentiellement déjà été exposés à ces insecticides, avec une durée médiane de l'exposition à ces produits chimiques de 16, 26 et 24 ans respectivement. La durée d'exposition a été fortement mise en corrélation entre les groupes chimiques (médiane r, AGRICAN = 0,80, CNAP = 0,77) et les substances actives (médiane r, AGRICAN = 0,71, CNAP = 0,55) dans les deux cohortes en utilisant les matrices culture-exposition pour déduire l'affectation de l'exposition aux pesticides. Une faible corrélation a été enregistrée pour AHS (médiane r = 0,08 pour la corrélation entre les groupes chimiques et 0,09 pour la corrélation avec les substances actives.

Les néoplasmes lymphoïdes (n = 2 545) ont été plus fréquemment diagnostiqués que les tumeurs myéloïdes (n = 737) sur chacune des trois cohortes. Le syndrome myélodysplasique (SMD) est la tumeur maligne myéloïde la plus fréquemment diagnostiquée chez les agriculteurs d'AGRICAN et représente environ 47% de tous les cancers myéloïdes de cette cohorte par opposition à 18% pour CNAP et 16% pour AHS.

Alors que le LMA (Acute Myeloid Leukemia) prévaut pour les cohortes CNAP (39,6%) et AHS (41,7%), ce type de cancer représente moins d'un quart de toutes les tumeurs myéloïdes de la cohorte française (22,4%). L'apparition de néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) est plus homogène au sein des trois cohortes et représente respectivement 29,7%, 27,9% et 24% de tous les cancers myéloïdes pour AGRICAN, CNAP et AHS. Le lymphome hodgkinien (LH) est tout aussi rare dans les trois cohortes, et représente seulement 3,3%, 3,6% et 3,6% de toutes les tumeurs malignes lymphoïdes dans AGRICAN, CNAP et AHS, respectivement. Un total de 2 430 lymphomes non hodgkiniens (LNH) a été diagnostiqué au cours du suivi. Parmi les cas de LNH à cellule B, le myélome multiple est de manière générale le sous-type le plus fréquent et représente respectivement 22,6%, 23,1%, et 18,3% de toutes les tumeurs lymphoïdes pour AGRICAN, CNAP et AHS. La leucémie lymphoïde chronique (LLC) représente respectivement 20,7%, 17,8% et 23,4% de tous les néoplasmes lymphoïdes pour AGRICAN, CNAP et AHS.

Le risque de cancers lymphatiques hématopoïétiques combinés (LHC), comme indiqué par les ratios méta-risque statistiquement significatifs, montre un risque accru suite à une exposition aux trois insecticides (deux OP et un carbamate) et à trois herbicides (un phénylurée, un acide aromatique et un acide phénoxy) alors qu'aucun lien avec des fongicides ou avec des composés de l'arsenic n'a été détecté. L'orientation des estimations méta-risque et les substances actives associées à un risque varient au sein des deux groupes de cancer principalement étudiés : les cancers myéloïdes et lymphoïdes. ■

Conclusions et perspectives

L'évaluation de l'exposition aux pesticides pour une étude épidémiologique groupée et utilisant des données de plusieurs pays est difficile en raison des différences sur les données d'exposition recueillies, des types de cultures produites et des types de pesticides qui sont autorisés et utilisés dans chaque pays. Le calcul des probabilités d'exposition pourrait aider à affiner l'approche actuelle de l'évaluation de l'exposition et permettre la modélisation révisée du risque de cancer. Il s'agit d'une tâche très importante à remplir compte tenu de la forte incidence observée de cancers lymphatiques hématopoïétiques observés dans les cohortes des agriculteurs.

Références bibliographiques

> Maartje Brouwer, Leah Schinasi, Laura E. Beane Freeman, Isabelle Baldi, Pierre Lebailly, Gilles Ferro, Karl-Christian Nordby, Joachim Schüz, Maria E. Leon, Hans Kromhout, 2015. **Assessment of occupational exposure to pesticides in a pooled analysis of agricultural cohorts within the AGRICOH consortium.** Submitted to Occupational and Environmental Medicine on 16 September 2015.