

Cancers et pesticides

La part réelle des expositions environnementales ou professionnelles (notamment aux pesticides) comme facteurs de risque des cancers est sans doute sous-estimée. C'est particulièrement vrai pour la France : notre pays est le premier utilisateur de pesticide en Europe. L'étude de la cohorte française AGRICAN devrait aider à mieux appréhender le lien existant entre cancer et pesticides mais aussi les raisons de la sur-représentation de certains cancers dans le monde agricole.

Isabelle Baldi*, Pierre Lebailly **

Bien que les progrès thérapeutiques se soient accompagnés d'une baisse des taux de mortalité par cancer (de l'ordre de 8 % sur la période 1978-1997), une augmentation de 20 % du nombre de décès est enregistrée sur cette même période (statistiques du Centre d'épidémiologie sur les causes de décès). De plus, les données du réseau des registres des cancers français (Francim, 13 % de la population métropolitaine française couverte) montrent que le taux d'apparition de nouveaux cas de cancers (ou incidence) est de 63 %. Le vieillissement de la population couplé aux progrès du dépistage et du diagnostic de certains cancers peuvent expliquer pour partie cette progression. Cependant, ces chiffres conduisent aussi à s'interroger sur l'existence de facteurs de risque mal connus, tels que les expositions environnementales ou professionnelles. On estime aujourd'hui que la part attribuable aux expositions professionnelles représenterait 2 à 8 % de la mortalité par cancer (soit 3 000 à 12 000 décès par année en France); cependant, la proportion des cancers pris en charge dans le cadre de la reconnaissance des cancers professionnels reste minime.

PESTICIDES

Parmi les expositions environnementales et professionnelles, l'hypothèse « pesticides » présente un intérêt de santé publique important. Ces produits sont destinés à lutter contre les nuisibles, qu'il s'agisse d'insectes (insecticides), de moisissures (fongicides) ou encore de végétaux

CE QUI EST NOUVEAU

- La mise en place de vastes cohortes agricoles dans plusieurs pays (AGRICAN en France en 2005) doit permettre de mieux caractériser le risque de cancer lié aux pesticides (et à d'autres facteurs de risque agricole). Site Internet : <http://www.grecan.org/agrican.html>
- Des avancées méthodologiques dans l'estimation des expositions aux pesticides permettront une meilleure connaissance des risques de cancer liés à ces substances.

* Laboratoire Santé travail environnement, Université de Bordeaux 2, Institut de Santé publique d'épidémiologie et de développement, 33076 Bordeaux Cedex. Courriel : isabelle.baldi@isped.u-bordeaux2.fr

** Groupe régional d'études sur le cancer, Université de Caen/Basse-Normandie, Centre François-Baclesse, 14076 Caen Cedex 5. Courriel : p.lebailly@baclesse.fr

(herbicides). L'agriculture (les cultures spécialisées, de plein champ intensives, le maraîchage, les pépinières, l'arboriculture, l'horticulture, la viticulture) est le secteur d'activité utilisant le plus de pesticides en France, mais ces produits sont aussi utilisés dans de nombreux autres secteurs professionnels. On peut ainsi lister : l'industrie de production des pesticides, le traitement des locaux d'habitation et autres bâtiments, le toilettage et les soins aux animaux, l'industrie agro-alimentaire, la minoterie, le travail des forêts et des bois, la désinsectisation des zones humides, l'entretien des parcs, des jardins, des terrains de sport et des golfs, l'entretien des infrastructures routières et ferroviaires mais aussi les utilisations par de nombreux particuliers en pharmacie humaine (antipoux par exemple), et vétérinaire (antipuces...), la lutte contre les insectes au domicile (moustiques, mouches...), les produits pour le jardinage et le potager... La France se situe parmi les tous premiers pays utilisateurs au niveau mondial ; c'est aussi sans conteste le premier utilisateur au plan européen. De près de 100 000 tonnes par an sur la période 1980-2000, les quantités utilisées en secteur agricole avoisinent les 80 000 tonnes annuelles depuis quelques années. Le nombre de pesticides commercialisés est passé de 100 en 1950 à près de 400 en 1968 et à plus de 900 en 1985. En excluant ceux qui ne sont plus ou très peu utilisés, cela porte le nombre de pesticides couramment utilisés dans le monde à environ 600 (sur un total de 1 600 à avoir été un jour ou l'autre commercialisés). Ces chiffres ne concernent que les matières actives et non les préparations commerciales, qui sont près de 10 fois plus nombreuses.

Les agriculteurs constituent une population d'intérêt pour l'étude des effets des pesticides sur la survenue de cancer. En effet, ils représentent une population encore nombreuse (plus de 1,3 millions de personnes travaillent dans le secteur agricole en France) et, cas particulier sur le plan des facteurs de risque professionnels, un nombre important de personnes résident sur les exploitations agricoles.

CANCERS, AGRICULTEURS EXPOSITION AUX PESTICIDES

Épidémiologie

Un nombre conséquent d'études épidémiologiques concernant le risque de cancer en agriculture ont été menées au niveau international même si les études françaises sont très peu nombreuses. Ces études sont très majoritairement issues d'Amérique du Nord (USA et Canada). Les données européennes concernent surtout les pays scandinaves et l'Italie. Les premières études menées dès la fin des années 60 aux USA consistaient en des analyses géographiques de statistiques de décès et montraient des taux de décès pour certains cancers,

notamment hématologiques, significativement plus élevés dans les zones rurales du centre des USA alors que les taux de cancers en général étaient plus faibles. La figure 1 présente les résultats de la littérature épidémiologique synthétisée dans la méta-analyse de 1998 de John Acquavella (issue de l'industrie de production de pesticides) et collaborateurs¹ et dans celle d'Aaron Blair (*National Cancer Institute*) et al. de 1992.² La plus faible incidence de cancers chez les agriculteurs s'explique par une sous-représentation de certaines localisations de cancer. Ainsi, les méta-analyses réalisées mettent en évidence une diminution du risque de cancer pulmonaire chez les agriculteurs (de l'ordre de 35 %), de cancer de l'œsophage (de 23 à 26 %) et de la vessie (de 15 à 21 %), trois cancers pour lesquels le rôle du tabagisme est particulièrement marqué. De même, les méta-analyses mettent en évidence une diminution du risque de cancers du foie, du côlon et du rein chez les agriculteurs, mais dans une proportion un peu plus faible (entre 6 et 20 %), n'atteignant pas la significativité statistique pour le côlon et le rein dans la synthèse d'Acquavella. Certaines localisations telles que la peau ou l'estomac apparaissent en revanche légèrement augmentées chez les agriculteurs. Cependant les résultats des méta-analyses divergent pour le mélanome malin (-5 % pour Acquavella et + 15 % pour Blair), ou varient dans leur amplitude pour les cancers de la peau (+ 15 % pour Acquavella et + 4 % pour Blair), et pour l'estomac (+ 5 % pour Acquavella et + 12 % pour Blair). Le cancer des lèvres est celui pour lequel l'augmentation est la plus forte (+ 95 % pour Acquavella et + 108 % pour Blair), l'exposition aux UV expliquant vraisemblablement pour une bonne part ce résultat.

Hémopathies malignes

Les cancers pour lesquels le lien avec l'exposition aux pesticides a été le plus étudié sont les hémopathies malignes. Le niveau de risque mis en évidence par ces études est faible, ne dépassant généralement pas 2, avec une variabilité entre les études. Cependant les méta-analyses réalisées sur ces cancers convergent vers une élévation de risque significative, de l'ordre de 3 à 10 %, plus élevée dans des analyses récentes incluses dans la revue de Alavanja et al.³, pour les myélomes multiples (+ 23 %) et la maladie de Hodgkin (+ 25 %) et les lymphomes non hodgkiniens (+ 34 %). Historiquement, ce lien a été documenté dans les années 80 en Suède, en particulier pour les lymphomes malins non hodgkiniens, avec l'exposition aux phénoxyherbicides (tel que le 2,4D) et aux chlorophénols. Par la suite, les études menées aux USA, en Nouvelle Zélande, au Canada, en Australie, ont retrouvé ce lien mais à un niveau de risque moindre. La différence géographique entre les études a suggéré diverses explications comme la contamination de ces herbicides par des dioxines et des dibenzofuranes dans les pays scandinaves ainsi que des différences dans les modalités

d'exposition à ces produits. D'autres pesticides ont été ensuite étudiés, en premier lieu des herbicides (tels que l'atrazine ou le glyphosate), mais également des insecticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates) et des fongicides. Ces résultats mis en évidence dans les populations agricoles n'ont été que pour partie retrouvés chez les vétérans du Vietnam exposés aux phénoxyherbicides, dans l'industrie du bois où les chlorophénols sont également utilisés, mais les niveaux de risque paraissent plus faibles qu'en milieu agricole.

Cancers de la prostate

L'interférence de certains pesticides avec les hormones naturelles peut suggérer le rôle potentiel de ceux-ci dans la survenue de cancers de la prostate. Les études portant sur ce site de cancer en milieu agricole sont très nombreuses et ont donné lieu à plusieurs méta-analyses. Celles concernant la profession agricole dans sa globalité concluent à une élévation de risque modérée mais significative, entre 10 et 15 %. Lorsque seuls les applicateurs de pesticides sont pris en compte, l'élévation de risque paraît

plus élevée et atteint 24 %[†]. D'autres facteurs de risque sont suspectés telles que des habitudes de vie (déséquilibres d'apport lipidique) ou encore des expositions à des nuisances chimiques (désinfectants de locaux ou de matériel de traite...) ou naturelles (virus, mycotoxines...) liées à des activités d'élevage.

Tumeur cérébrale

Très peu de facteurs de risque de tumeur cérébrale sont aujourd'hui identifiés. Cependant, la progression régulière de ces tumeurs au cours des dernières décennies et l'élévation de risque notée chez les agriculteurs donnent un intérêt particulier aux hypothèses environnementales, notamment au rôle des pesticides, dont certains sont connus pour leur toxicité sur le système nerveux central. A ce jour, une trentaine d'études épidémiologiques ont exploré le risque de tumeur cérébrale en milieu agricole et la majorité d'entre elles met en évidence une élévation de risque, de l'ordre de 30 %.

Autres

Enfin, mais de façon moins convaincante, des excès de risque ont été retrouvés pour les cancers du pancréas, des testicules et pour les sarcomes.

LA CLASSIFICATION DES CANCÉROGÈNES

Les résultats d'études épidémiologiques présentées ci-dessus ainsi que ceux concernant des études expérimentales ont conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer à réaliser plusieurs monographies portant spécifiquement sur des pesticides. L'article de Siemiatycki et al.⁵ synthétise les conclusions des monographies concernant les cancérogènes professionnels. En premier lieu, l'exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application de mélanges d'insecticides non arsenicaux a été classée « cancérogène probable » (catégorie 2A). Ce classement provient des données épidémiologiques suggérant un lien entre ces mélanges et la survenue de tumeurs cérébrales, leucémies, myélomes multiples, lymphomes non-hodgkiniens et cancers pulmonaires. Par ailleurs, quelques substances pour lesquelles des données existaient chez l'homme et/ou chez l'animal ont été évaluées spécifiquement.

Ainsi, l'exposition à l'arsenic et à ses dérivés a été classée « cancérogène certain pour l'homme » (catégorie 1) en raison de leur rôle avéré dans la survenue de cancer de la peau et des poumons et suspecté pour l'angiosarcome hépatique. Ces produits ont été utilisés de façon très importante en France, notamment en viticulture, sous forme d'arseniate de plomb jusqu'au milieu des années 70 et d'arsenite de sodium jusqu'au début des années 2000. Le diméthylarsinate de sodium est toujours utilisé comme anti-fourmis.

Deux matières actives (le captafol et le dibromure d'éthylène ou dibromoéthane) ont été classées « cancérogènes probables » (catégorie 2A). Ce classement repose sur des

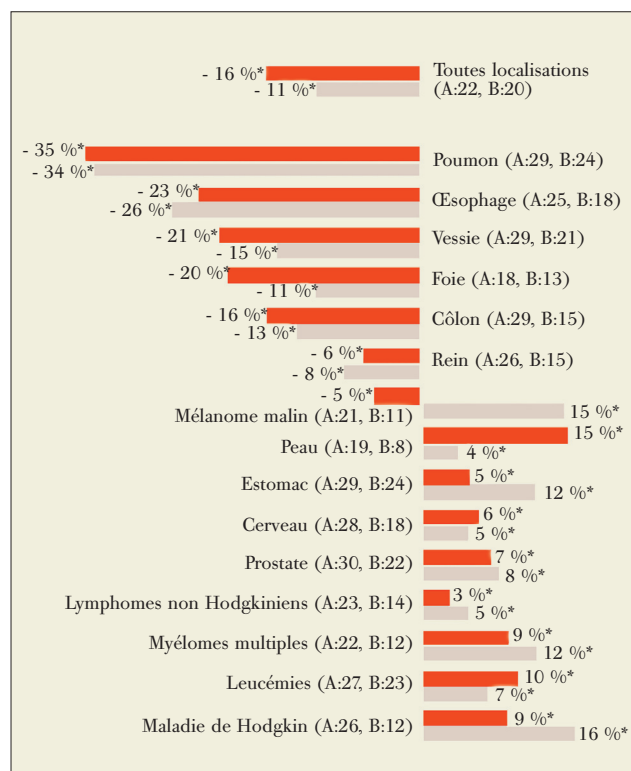


Figure 1 Synthèse des méta-analyses réalisées sur le risque de cancer en milieu agricole par A. Blair en 1992 et J. Acquavella en 1998.

Une barre représente la diminution ou l'élévation de risque observée en milieu agricole par rapport au reste de la population, entre parenthèses figure le nombre d'études prises en compte par J. Acquavella (A), et par A. Blair (B)
* indique que l'augmentation ou la diminution de risque sont statistiquement significatifs.

données de cancérogénicité sur l'animal. Le captafol a été retiré du marché français en 1996 et était utilisé comme fongicide principalement en viticulture et pommiculture. Le dibromure d'éthylène a été retiré du marché français en fin des années 1980 et était utilisé comme nématicide.

Deux métabolites (éthylène thiourée et sodium orthophénylphénate) et 13 matières actives (aramite, chlordane, chlordecone, chlorothalonil, DDT, 1,2-dibromo-3-chloropropane, paradichlorobenzène, dichlorvos, heptachlor, hexachlorobenzène, mirex, nitrofène et toxaphène) ainsi que 2 familles chimiques (phytohormones de synthèse comme le 2,4D, et hexachlorocyclohexanes comme le lindane) ont été classées « cancérogènes possibles » (catégorie 2B).

Enfin, 40 pesticides « n'ont pas été classés quant à leur cancérogénicité » (catégorie 3) pour la plupart, en l'absence de données épidémiologiques et toxicologiques suffisantes (20 insecticides, 10 fongicides, 8 herbicides et 2 divers).

Au total, seuls 10 % des pesticides commercialisés actuellement ont été évalués par le CIRC. Cette faible proportion s'explique par le manque de publications épidémiologiques ou expérimentales (génétoxicité ou cancérogénicité) permettant d'évaluer et de classer la substance.

LIMITES DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les résultats des études épidémiologiques ne sont pas tous concordants quant à l'implication de facteurs de risque professionnels dans l'excès de certains cancers en milieu agricole. Plusieurs aspects méthodologiques doivent progresser pour améliorer nos connaissances sur ce sujet.

En premier lieu, il est nécessaire de prendre en compte la diversité et la complexité des expositions agricoles. En ce qui concerne les pesticides, les circonstances d'exposition sont très diverses au sein même des exploitations agricoles : réalisation des opérations de traitement, contact avec les végétaux lors de travaux dans des zones traitées (cueillette, taille...), contact de surfaces contaminées dans les zones de préparation des traitements. Les populations sont également très variées et peuvent présenter des risques spécifiques : femmes, salariés, saisonniers constituent autant de sous-groupes pour lesquels très peu de données spécifiques sont aujourd'hui disponibles. Sur le plan qualitatif, il reste très difficile de caractériser la nature des pesticides utilisés, en particulier de manière historique, du fait de la diversité des produits et des mélanges utilisés sur les différentes cultures et en fonction des nuisibles. La mise au point de matrice activité-exposition devrait permettre de progresser dans ce domaine. Des lacunes importantes existent également sur le plan quantitatif, c'est-à-dire sur la capacité à déterminer les niveaux d'exposition des populations exposées et les déterminants de ces niveaux. Pour cela, il s'avère nécessaire de mieux prendre en compte la diversité des tâches réalisées, des conditions d'utilisation, des mesures de protection individuelle et des matériels de trai-

tement qui dépendent fortement des types de cultures.

En second lieu, les activités agricoles comportent, en dehors des pesticides, d'autres expositions pouvant être impliquées dans la genèse de cancers, comme des huiles et fuels, des solvants, des peintures, des fumées, des poussières organiques et inorganiques, le soleil ou des virus animaux qui ont fait l'objet de très peu d'investigations épidémiologiques.

Enfin, le nombre de cas exposés était souvent faible dans les études épidémiologiques menées jusqu'à présent, en particulier dans les études de mortalité et les études cas-témoins en population générale. C'est pourquoi les études de cohorte portant sur de vastes populations agricoles sont susceptibles d'améliorer les connaissances actuelles.

ÉTUDES DE COHORTES

Aux États-Unis

Dès le milieu des années 1990, une vaste cohorte prospective a été mise en place par le *National Cancer Institute (Agricultural Health Study)* aux États-Unis. Elle comprenait à l'inclusion 52 395 agriculteurs utilisateurs de pesticides de l'Iowa et de la Caroline du Nord, 32 437 conjoints et 4 916 applicateurs professionnels. De très nombreux résultats importants ont d'ores et déjà été obtenus ; les détails du protocole ainsi que les publications (actuellement 81 publications sur cette seule cohorte) sont accessibles sur un site Internet dédié (www.aghealth.org). Les premières données de suivi de cancers de cette cohorte portent sur près de 4 000 nouveaux cas dont 1 100 cancers de la prostate, 500 cancers du sein, plus de 360 cancers pulmonaires et environ 400 cancers hématologiques⁶. Ces effectifs lui donnent d'ores et déjà une puissance statistique bien supérieure à la plupart des études cas-témoins menées sur le sujet.

Globalement, une sous-incidence significative de cancer était observée aussi bien chez les agriculteurs (- 12 %) que chez leurs conjoints (- 16 %). Cette sous-incidence était retrouvée de façon très nette pour les cancers pulmonaires (-50 %) et pour les cancers digestifs (- 16 %).

Par contre, une tendance à un risque plus élevé a été observée pour le cancer du sein mais uniquement chez les agricultrices (+ 9 %) et pas chez les conjointes d'agriculteurs (1 %).

Le cancer de la prostate serait également plus fréquent dans cette cohorte (+ 24 %). Une tendance à un risque plus élevé était observée pour les myélomes multiples (+ 25 %).

En France

La réflexion sur la mise en place d'une étude de grande envergure a débuté en 1995, et a conduit dans un premier temps à la constitution d'une cohorte de 6 000 agriculteurs actifs et retraités dans le département du Calvados : la



cohorte AGRICAN. Au cours des cinq premières années de suivi, plus de 250 cancers incidents ont été identifiés dont 184 concernaient des hommes.

Globalement, une sous-incidence était observée, statistiquement significative, aussi bien pour les hommes (-25 %) que pour les femmes (-20 %). Pour les hommes, un déficit de cancers était détecté pour les cancers broncho-pulmonaires (-30 %) et de la vessie (-76 %).

Par contre, des excès étaient retrouvés pour les cancers du rein quel que soit le sexe (+59 %), ainsi que pour les cancers du sein chez les femmes (+25 %) et les cancers cutanés chez les hommes (+35 %).

AGRICAN est en phase d'extension depuis 2005 dans 11 autres départements dotés de registres de cancers. Elle est coordonnée par le GRECAN (Groupe régional d'études sur le cancer) et est menée en partenariat avec le LSTE (Laboratoire santé travail environnement), les registres des cancers de ces départements et la MSA. La population source est constituée de tous les adultes hommes et femmes affilié(e)s en activité et retraité(e)s à la MSA résidant dans un des 12 départements et ayant cotisé au moins 3 années dans ce secteur quel que soit le domaine d'activité (agriculteurs, salariés d'exploitations agricoles, de coopératives ou du secteur tertiaire).

La phase d'inclusion sera finalisée en 2007 mais d'ores et déjà l'effectif ayant répondu au questionnaire d'inclusion dépasse 175 000 personnes. Cette étude est incluse dans un consortium international de cohortes agricoles comprenant actuellement 14 cohortes de 6 pays (Canada, Corée du Sud, France, Norvège, Nouvelle Zélande et USA).

CONCLUSION

La cohorte française AGRICAN devrait nous permettre d'améliorer la connaissance du lien existant entre cancer et pesticides ainsi que celle de la sur-représentation de certains cancers dans le monde agricole. Les premiers

résultats sont attendus dès 2009 pour les cancers les plus fréquents (sein, prostate) et à l'horizon 2015 pour les cancers les moins fréquents. ■

POUR LA PRATIQUE

- Les pesticides sont utilisés en agriculture mais aussi dans de nombreuses activités professionnelles et dans l'environnement domestique
- Il est nécessaire de rechercher et identifier les facteurs de risque professionnels des cancers (part attribuable 2 à 8 %)
- Des élévations de risque de certains cancers (principalement hémopathies malignes, cancers de la prostate, tumeurs cérébrales, cancers de la peau) ont été observées chez des agriculteurs
- Le Centre International de Recherche sur Cancer (CIRC ou IARC) synthétise les données toxicologiques et épidémiologiques disponibles et classe les pesticides en fonction de leur cancérogénicité.
Site Internet : <http://www.iarc.fr/>

RÉFÉRENCES

1. **Acquavella J, Olsen G, Cole P et al.** Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
2. **Blair A, Zahm-Hoar S, Pearce N et al.** Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:209-15.
3. **Alavanja M, Hoppin J, Kamel F.** Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 2004; 25 :155-97.
4. **Van Maele-Fabry G, Willems J.** Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77 :559-70.
5. **Siemiatycki J, Richardson L, Straif K et al.** Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004; 112:1447-59.
6. **Alavanja M, Sandler D, Lynch C et al.** Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:39-45.

SUMMARY Cancers and pesticides

Cancers, cancer incidence and cancer-associated deaths remain an area of concern. The proportion of cancers of occupational origin is estimated between 2 and 8 percent of the mortality per cancer. Pesticides (insecticides, fungicides and herbicides) are widely used in France. Epidemiological studies on cancers in agriculture have been conducted for approximately forty years. While meta-analyses have revealed a lower rate of certain types of cancer in farmers (lung, esophagus, bladder), others seem to be slightly over-represented. Some cancers, such as hematological malignancies, are studied more frequently when it comes to an association with pesticides, but other suspected risk factors, often associated, are studied as well. Simultaneously, the IARC has conducted several research studies on pesticides, which are progressively classified according to their carcinogenicity. Currently, a better statistical validity is reached with cohort studies. In 2005, France initiated a large-scale cohort, "AGRIGAN", including 175,000 subjects.

Rev Prat 2007 ; 57 (suppl. 11) : S40-S4

RÉSUMÉ Cancers et pesticides

Les cancers, leur incidence et les décès qui y sont liés, restent une préoccupation d'actualité. La part d'origine professionnelle est estimée de 2 à 8 % de la mortalité par cancer. Les pesticides (insecticides, fongicides et herbicides) sont largement utilisés en France. Les études épidémiologiques concernant les cancers en agriculture ont été lancées depuis une quarantaine d'années. Si les méta analyses mettent en évidence un taux plus faible de certaines localisations de cancer chez les agriculteurs (poumon, oesophage, vessie), d'autres paraissent légèrement surreprésentées. Certains cancers, tels que les hémopathies malignes, sont plus étudiés lorsqu'il s'agit de lien avec les pesticides mais d'autres facteurs de risques suspectés, souvent associés, sont également étudiés. De façon concomitante, le CIRC a réalisé plusieurs monographies sur les pesticides. Ceux-ci sont progressivement classés selon leur cancérogénicité. Actuellement les études de cohortes permettent une meilleure validité statistique. La France a lancé en 2005 une vaste cohorte "AGRIGAN" qui inclut 175 000 personnes.