

15

Sarcomes des tissus mous et des viscères

Les sarcomes des tissus mous et des viscères sont des tumeurs malignes rares, représentant moins de 1 % de tous les cancers chez les adultes. Ils se développent aux dépens des tissus de soutien de l'organisme ; les tissus adipeux, les tissus fibreux comme les tendons et les ligaments, les muscles striés ou lisses, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et le derme. Ils surviennent aussi au niveau de viscères, comme la paroi du système digestif (estomac, intestin et colon). La localisation de ces tumeurs est très diverse ; une moitié survient dans un membre (bras ou jambe) et les autres au niveau de l'abdomen, du thorax ou de la tête. Le pronostic est déterminé par la présence de métastases qui sont majoritairement pulmonaires et présentes dans environ 10 % des cas, ainsi que par la taille, le grade et le stade de la tumeur, et son emplacement.

Les tumeurs sont classifiées en fonction de leur origine tissulaire et elles ont un potentiel évolutif très variable. On recense plus de 50 types histologiques, dont la nature et le classement évoluent avec les progrès de la biologie moléculaire et la découverte de nouvelles entités. Les tumeurs stromales gastro-intestinales (ou GIST) et les tumeurs des gaines des nerfs périphériques sont depuis 2013 rattachées à ce groupe de cancers dans la dernière édition de la classification OMS des tumeurs des tissus mous (Fletcher et coll., 2013). Une proportion assez importante (environ 20 %) des sarcomes des tissus mous sont dits « indifférenciés » car la cellule d'origine de la tumeur ne peut être définie.

On les différencie des tumeurs des tissus mous non cancéreuses (bénignes) telles que des lipomes et des hémangiomes qui sont plus fréquentes, et également des sarcomes osseux (ostéosarcomes, chondrosarcomes) qui se développent au niveau des os et des cartilages et dont le tableau clinique et les caractéristiques épidémiologiques sont bien distinctes.

Incidence et mortalité

Sur le plan de la surveillance épidémiologique, ces tumeurs posent des difficultés particulières, notamment en raison de leur diversité et de leur caractère ubiquitaire dans l'organisme. Elles peuvent être rattachées et/ou confondues avec d'autres tumeurs d'organe et n'entrent alors pas dans la catégorie des sarcomes des tissus mous. À titre d'illustration, les tumeurs stromales gastro-intestinales étaient jusqu'à présent considérées par la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O) parmi les cancers de l'appareil digestif.

Une étude des sarcomes des tissus mous en France a montré que leur incidence augmente avec l'âge et que certains types histologiques varient selon le sexe et l'âge (Ducimetière et coll., 2011). Les dernières estimations réalisées par le réseau FRANCIM portent à 2 658 nouveaux cas annuels le nombre de ces tumeurs chez l'homme et à 2 636 nouveaux cas chez la femme, soit des incidences proches de 5 cas pour 100 000 habitants par an (Defossez et coll., 2019). D'après des registres des cancers européens et américains, le taux de survie à 5 ans de ce cancer est de 58 à 65 % pour tous les types et stades confondus (Stiller et coll., 2013 ; Noone et coll., 2018).

Étiologie et facteurs de risque

L'étiologie de ces tumeurs est mal connue. La majorité sont des cas sporadiques, mais des associations avec certains syndromes génétiques tels que la maladie de Recklinghausen, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Werner et le rétinoblastome sont aujourd'hui connues. Certains sarcomes apparaissent en lien avec des maladies du système immunitaire (sarcome de Kaposi dans le SIDA). Des facteurs de risque de l'environnement général ou professionnel sont par ailleurs également suspectés, tels que les rayonnements ionisants, les dioxines, le chlorure de vinyle (pour l'angiosarcome hépatique), l'arsenic, ou encore les pesticides.

Données épidémiologiques

Méta-analyses et revues

Plusieurs articles de synthèse ont été publiés sur le rôle des pesticides dans la survenue des sarcomes des viscères et des tissus mous. Aucun d'entre eux n'a une portée générale sur l'utilisation des pesticides en agriculture : ils ont

fréquemment été orientés par la question spécifique du potentiel cancérigène des phénoxyherbicides (dont le 2,4-D⁵⁷) et des chlorophénols. Les études épidémiologiques sur ces substances se sont en effet multipliées dans les années 1970 et 1980 suite à la mise en évidence d'associations fortes en Suède, allant jusqu'à une multiplication par 5 ou 6 du risque de sarcome chez les personnes exposées, posant des questions de santé publique et des enjeux économiques importants. Ces études ont donné lieu à trois revues ou méta-analyses (Lynge et coll., 1987 ; Kelly et Guidotti, 1989-1990 ; Cole Johnson et coll., 1990) qui soulignaient les difficultés méthodologiques des études, à la fois concernant la rareté de ces tumeurs, la définition de la pathologie (parfois basée sur des certificats de décès, n'incluant pas toujours les mêmes sous-types histologiques, avec ou sans vérification par une expertise anatomopathologique), et l'estimation des expositions (ne s'appuyant parfois que sur les intitulés de profession, ne définissant pas toujours clairement les durées et les intensités). La contamination probable de ces pesticides par des dioxines lors de leur production était un sujet particulièrement débattu. Celle-ci pouvait notamment expliquer les différences entre les résultats des études épidémiologiques menées dans des pays différents : les procédés de fabrication variaient et certains étaient moins susceptibles d'aboutir à la production de dioxines. La revue de Kelly et Guidotti concluait que le niveau de preuve concernant le rôle des expositions professionnelles à ces pesticides apparaissait plus fort pour les lymphomes malins non hodgkiniens que pour les sarcomes. Cole Johnson et coll. ont réalisé une méta-analyse des études publiées jusqu'en 1987 concernant les phénoxyherbicides et les chlorophénols, qu'il s'agisse d'études cas-témoins (n = 8) ou de cohortes agricoles ou industrielles (n = 7). L'analyse combinée des cohortes mettait en évidence un ratio de mortalité proportionnelle (PMR)⁵⁸ associée à l'exposition aux phénoxyherbicides ou aux chlorophénols (oui/non) de 3,5 ; IC 95 % [0,7-10,3] et celle des études cas-témoins un OR significatif de 1,4 ; IC 95 % [1,1-1,7], mais avec une hétérogénéité importante entre les études. L'exclusion des études cas-témoins suédoises ne permettait plus de mettre en évidence une association. En effet, elle conduisait à une diminution du risque qui devenait non significatif (OR = 1,1 ; IC 95 % [0,9-1,4]) et faisait disparaître l'hétérogénéité. L'analyse en fonction du niveau d'exposition montrait des associations plus fortes pour les études où les expositions étaient plus intenses. Compte-tenu de la polémique forte sur l'effet de ces substances et des enjeux commerciaux, les auteurs considéraient que les études négatives avaient eu autant de chance d'être publiées que les études positives, ce qui

57. 2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (n° CAS : 94-75-7).

58. *Proportionate Mortality Ratio* (PMR), défini comme la part de la mortalité par cancer imputable aux sarcomes.

rendait peu probables un biais de publication et une surestimation des associations. Ils concluaient que les cohortes, en raison du nombre de cas trop limités, apportaient peu d'informations fiables, et que les études cas-témoins étaient difficiles à interpréter en raison de leur hétérogénéité. Les études existantes ne leur semblaient donc pas en faveur d'une association entre les phénoxyherbicides et les chlorophénols et la survenue de sarcomes des tissus mous.

Une méta-analyse a été par la suite publiée sur les études cas-témoins menées en Suède concernant le rôle des phénoxyherbicides et des chlorophénols (Hardell et coll., 1995). Elle incluait 4 analyses, construites sur un protocole comparable et portant sur un total de 434 cas et 948 témoins. Elle montrait un doublement de risque aussi bien pour les expositions aux phénoxyherbicides qu'aux chlorophénols (OR = 2,7 ; IC 95 % [1,9-4,7] et 3,3 ; IC 95 % [1,8-6,1]), ceci pour tous les sous-types de sarcomes (à l'exception des sarcomes synoviaux), et notamment sur des zones du corps potentiellement exposées aux pesticides lors des traitements. Une dernière revue incluait l'ensemble des études publiées jusqu'en 2014 concernant le rôle des phénoxyherbicides dans la survenue des sarcomes des tissus mous (Jayakody et coll., 2015), soit 10 études cas-témoins (dont 7 incluses dans l'étude de Cole Johnson) et 10 études de cohorte (dont 4 incluses dans l'étude de Cole Johnson mais pour certaines avec un suivi moins long). Les auteurs n'ont pas calculé de risque combiné à partir de ces études et, comme les revues précédentes, concluaient qu'il n'était pas possible de conclure quant au risque associé à ces substances, sur la base des données existantes.

Études de cohorte

La survenue de séries de cas de sarcomes chez des travailleurs de l'industrie de production de 2,4,5-T⁵⁹ aux États-Unis a donné lieu à plusieurs correspondances dans le *Lancet* en 1981 et a contribué à documenter l'hypothèse d'une contamination par des dioxines lors du procédé de fabrication des phénoxyherbicides (Cook, 1981 ; Honchar et Halperin, 1981 ; Johnson et coll., 1981 ; Moses et Selikoff, 1981). Neuf analyses de cohortes rétrospectives, menées dans l'objectif d'explorer cette hypothèse, ont été recensées entre 1979 et 1986, aussi bien dans le contexte industriel qu'en agriculture (tableau 15.I, voir en fin de ce chapitre). Quatre d'entre elles, dont une seule observait la survenue d'un cas, comportaient moins de 500 travailleurs et étaient très peu informatives (Johnson, 1990). Les cinq autres cohortes concernaient des travailleurs de l'industrie (Zack et Gaffey, 1983 ; Lynge,

1985 ; Ott et coll., 1987) ou des personnes exposées en agriculture (Riihimäki et coll., 1982 ; Wiklund et Holm, 1986). Dans les années 1990, le suivi prospectif de certaines de ces cohortes a été réalisé (Asp et coll., 1994 ; Lynge, 1998 ; Collins et coll., 2009).

Utilisateurs de pesticides (forêts, agriculture, jardins)

Une étude sur l'exposition professionnelle aux phénoxyherbicides et le risque de sarcome des tissus mous a été réalisée sur une cohorte de travailleurs agricoles et forestiers en Suède (Wiklund et Holm, 1986). Cette cohorte, la plus ancienne et la plus grande étudiée dans ce contexte, comprenait plus de 350 000 hommes nés entre 1891 et 1940. La population a été classée en 6 catégories d'exposition à partir de l'intitulé des professions dans le recensement national : i) des agriculteurs exposés au MCPA⁶⁰, 2,4-D et 2,4,5-T, ii) des travailleurs dans des plantations forestières et iii) des bûcherons exposés de manière directe ou indirecte respectivement au 2,4-D et 2,4,5-T, iv) des horticulteurs exposés à d'autres substances, v) les vétérinaires, éleveurs d'animaux et des personnes pratiquant d'autres travaux agricoles avec des expositions hétérogènes, et vi) les pratiquants d'autres activités forestières avec des expositions hétérogènes. Ces différentes sous-cohortes ont été comparées à près de 2 millions de travailleurs d'autres secteurs quant à la survenue de sarcomes sur la période 1961-1979, identifiés par croisement avec le registre national. Au sein de ces sous-cohortes, 331 cas de sarcomes sont survenus. Il n'était pas observé d'élévation du risque de sarcome globalement (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,8-1,0]) ni dans chacune des sous-cohortes.

En Finlande, une cohorte de près de 2 000 applicateurs d'herbicides a été constituée en 1972, et suivie jusqu'en 1989. Aucun cas de sarcome n'a été décelé dans cette population (Asp et coll., 1994). Au Danemark, les cas de sarcomes ont été identifiés sur la période 1975-2001 dans une cohorte rétrospective de 3 156 jardiniers, par croisement avec le registre national des cancers (Hansen et coll., 2007). La comparaison des cas observés a été réalisée par rapport à la population générale danoise. Les auteurs ont considéré des intensités d'exposition sur la base des dates de naissance : les personnes nées avant 1915 ont été classées comme les plus exposées, un niveau intermédiaire a été attribué aux personnes nées entre 1915 et 1934 et faible pour celles nées après 1935. Les quatre cas de sarcomes survenus pendant le suivi ont permis de calculer un rapport standardisé d'incidence (*Standardized Incidence Ratio* ; SIR) de 1,96 ; IC 95 % [0,53-5,02] pour l'ensemble des travailleurs, atteignant 5,87 ; IC 95 % [1,89-18,20] pour la catégorie des plus exposés.

60. MCPA : acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (n° CAS : 94-74-6).

Industrie des pesticides

Dans le secteur de la production des pesticides, une cohorte américaine rétrospective menée par la firme *Dow Chemicals* dans le Michigan portait sur la mortalité entre 1940 et 1982 de 2 192 ouvriers affectés à la fabrication de divers chlorophénols et du 2,4,5-T. Deux cas de sarcomes ont été identifiés, dont un au cours du suivi entre 1940 et 1980, invalidé ultérieurement par une expertise anatomopathologique, et un second en 1983, en dehors de la période de suivi initial (Ott et coll., 1987). Le suivi de 1 615 ouvriers de l'usine de *Dow Chemicals* exposés au trichlorophénol s'est poursuivi jusqu'en 2003 et a permis d'identifier 4 cas de sarcomes des tissus mous, conduisant à un rapport standardisé de mortalité (*Standardized Mortality Ratio* ; SMR) de 4,1 ; IC 95 % [1,1-10,5] (Collins et coll., 2009).

La combinaison de 2 122 ouvriers exposés au pentachlorophénol dans cette usine du Michigan et dans 3 autres sites (Illinois, Washington et Kansas) a permis au *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) d'analyser la mortalité par cancer en lien avec cette substance par rapport à la population générale des États-Unis. Seulement deux cas de sarcomes des tissus mous ont été identifiés (un homme et une femme), permettant de calculer un SMR de 1,52 ; IC 95 % [0,18-5,48] qui était plus élevé mais toujours non significatif (SMR = 2,26 ; IC 95 % [0,06-12,6]) dans les analyses restreintes aux ouvriers exposés à la fois au pentachlorophénol et au tétrachlorophénol (Ruder et Yiin, 2011).

Au Danemark, l'ensemble des travailleurs employés dans la production de phénoxyherbicides (produisant surtout du 2,4-D et du MCPA) sur 2 sites industriels avant 1982 a été suivi sur la période 1947-1993. La survenue de 4 cas de sarcomes a été observée. Une élévation du risque de sarcomes des tissus mous chez les hommes était notée, en particulier en considérant une latence de 10 ans (RR = 3,67 ; IC 95 % [1,0-9,4]), pour les personnes travaillant dans les ateliers de production et de conditionnement (Lynge, 1985). Le suivi de l'incidence montrait des résultats cohérents avec les premières analyses, suggérant une élévation de risque de sarcomes mous chez les hommes exposés aux phénoxyherbicides, bien que celle-ci n'apparaisse plus statistiquement significative, après correction de l'un des diagnostics (SIR = 2,18 ; IC 95 % [0,6-5,6]) (Lynge, 1998).

Une autre cohorte a été mise en place au Royaume-Uni sur 6 sites de production de phénoxyherbicides (2,4-D, MCPA, 2,4,5-T), regroupant plus de 8 000 ouvriers et permettant, par croisement avec les fichiers de l'Assurance maladie et les bases de décès, d'analyser l'incidence et la mortalité par cancer.

576 Le suivi jusqu'en 2012 a enregistré la survenue de 4 décès par sarcome des

tissus mous et a conduit au calcul d'un OR = 2,05 ; IC 95 % [0,42-5,98], non significatif, en lien avec des expositions potentielles aux phénoxyherbicides pour une durée d'un an ou plus (Coggon et coll., 2015).

Un projet du Centre international de recherche sur le cancer a permis de combiner les données de 24 cohortes (dont celles mentionnées ci-dessus aux États-Unis, au Danemark et au Royaume-Uni) avec des cohortes provenant d'Allemagne, d'Australie, d'Autriche, du Canada, de Finlande, d'Italie, des Pays-Bas, de Suède et de Nouvelle Zélande (Kogevinas et coll., 1997). Parmi les 26 615 ouvriers ainsi assemblés, les expositions ont été définies sur la période 1939-1992 et les ouvriers exposés (n = 21 863) ont été inclus dans les analyses, en distinguant les expositions aux phénoxyherbicides et chlorophénols d'une part et les expositions aux dioxines d'autre part. La survenue de 9 sarcomes a été observée à partir des certificats de décès et des registres de cancer. L'exposition aux phénoxyherbicides et aux chlorophénols était associée à un doublement de risque de sarcome, à la limite de la significativité (OR = 2,0 ; IC 95 % [0,91-3,79]).

Études cas-témoins

La question du rôle des pesticides dans la survenue de sarcomes des tissus mous et des viscères a émergé très tôt par rapport au questionnement général sur les effets des pesticides sur la santé, dès la fin des années 1970 à la suite d'observations cliniques en Suède. Le nombre de patients atteints de cette pathologie et ayant manipulé des phénoxyherbicides était apparu anormalement élevé à des oncologues suédois. Une première étude cas-témoins a été mise en place en Suède incluant 52 cas (dont 21 vivants et 31 décédés) et 208 témoins (Hardell et Sandström, 1979) (tableau 15.II, voir en fin de ce chapitre). Elle a mis en évidence un risque 5 à 6 fois plus élevé de sarcomes chez les personnes exposées soit aux phénoxyherbicides soit aux chlorophénols ($p < 0,001$). Cette étude s'appuyait sur un registre national de cancer et confirmait les diagnostics par une expertise anatomopathologique des tumeurs. L'estimation des expositions reposait sur la déclaration des individus, à la suite d'auto-questionnaires postaux complétés secondairement par des entretiens téléphoniques. Les données sur les utilisations de pesticides avaient été validées par le recueil d'informations auprès des entreprises. L'hypothèse d'une contamination de ces pesticides par des dioxines (impuretés de fabrication) a été d'emblée évoquée par les auteurs. Une seconde étude a été initiée dans le même pays et selon un protocole identique, mais dans une autre région (Eriksson et coll., 1981). Elle a mis en évidence des résultats similaires en incluant 110 cas et 220 témoins, à une période où le

2,4,5-TP⁶¹, le phénoxyherbicide le plus fréquemment contaminé par des dérivés de dioxine, était interdit. Dans cette deuxième étude, des élévations de risque étaient observées aussi pour des phénoxyherbicides (2,4-D ou MCPA) a priori moins ou pas contaminés par des dioxines (OR = 5,1 ; IC 95 % [2,5-10,4]).

À la suite de ces deux études suédoises qui montraient des risques élevés, plusieurs études cas-témoins ont été menées dans divers pays.

En Grande-Bretagne, à partir de cas de registres identifiés sur la base des codes topographiques de la 8^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-8), en excluant les sarcomes viscéraux, et en estimant l'exposition à partir de l'intitulé des professions au moment du diagnostic, une étude mettait en évidence une élévation de risque modérée chez les agriculteurs, les exploitants agricoles et les maraîchers (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,00-2,88]) mais moindre chez les travailleurs agricoles et forestiers (OR = 1,15 ; IC 95 % [0,83-1,59]) (Balarajan et Acheson, 1984).

En Nouvelle-Zélande, une étude portant sur 82 cas de sarcomes incidents (identifiés par les registres et disposant de données anatomopathologiques ou identifiés dans les bases de décès) comparés à des témoins atteints d'autres cancers ne trouvait pas d'élévation du risque en lien avec l'utilisation de pesticides agricoles (Smith et coll., 1984). Elle montrait une élévation de 60 % non significative du risque en considérant les expositions probables ou certaines aux phénoxyherbicides (avec une latence de 5 années).

Dans le Nord de l'Italie, une étude cas-témoins a démontré une élévation du risque de sarcome (hors sarcomes viscéraux) chez des femmes pratiquant le désherbage manuel dans les rizières où les phénoxyherbicides étaient utilisés (OR = 2,42 ; IC 90 % [0,56-10,34]) (Vineis et coll., 1987). Il n'était pas observé d'élévation de risque dans une étude menée au Kansas à partir de 139 cas identifiés par le registre de cancer, avec une confirmation des diagnostics anatomopathologiques et de témoins tirés au sort en population générale (Hoar et coll., 1986). L'estimation des expositions était dans cette étude réalisée à partir d'entretiens téléphoniques incluant des questionnaires spécifiques sur les usages agricoles de pesticides (sur blé, maïs, sorgho ou prairies).

Une étude cas-témoins à partir de 128 cas de sarcomes des tissus mous confirmés par examen histologique et de témoins issus de la population générale dans l'État de Washington aux États-Unis a évalué le risque associé à l'exposition professionnelle aux phénoxyherbicides et chlorophénols (Woods

et coll., 1987). Aucun lien n'a été mise en évidence pour les phénoxyherbicides, même si les résultats évoquaient un risque élevé chez les applicateurs professionnels (OR = 1,77 ; IC 95 % [0,5-6,6]), une différence qui n'a toutefois pas atteint le seuil de signification statistique. Des résultats similaires ont été obtenus pour les travailleurs dans les métiers du bois avec des niveaux d'exposition aux chlorophénols élevés, et pour lequel un lien significatif a été mis en évidence pour les classeurs de bois d'œuvre (OR = 2,66 ; IC 95 % [1,1-6,4]).

Une autre étude cas-témoins en Suède (n = 71 cas et 315 témoins) montrait un excès de risque chez les agriculteurs (OR = 1,3 ; IC 90 % [0,6-2,6]) et les personnes possiblement exposées aux chlorophénols ou aux phénoxyherbicides (OR = 1,6 ; IC 90 % [0,8-3,3]), mais plus marqué chez les jardiniers (OR = 4,1 ; IC 90 % [1,0-14]) et les ouvriers travaillant sur les voies ferrées (OR = 3,1 ; IC 90 % [0,6-14]) (Wingren et coll., 1990). Dans cette étude, seuls des codes topographiques étaient disponibles (CIM-7), et l'estimation des expositions était basée sur un questionnaire postal détaillé complété par un entretien téléphonique pour les agriculteurs et les forestiers.

Si la plupart des études menées dans les années 1970 et 1980 se concentraient sur les phénoxyherbicides et les chlorophénols, une seconde analyse de l'étude cas-témoins (n = 133 *versus* n = 948) menée au Kansas élargissait les hypothèses en mettant en évidence une élévation du risque chez les éleveurs ayant réalisé des traitements insecticides sur les animaux (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,0-2,9]). Ce risque était plus marqué pour les périodes les plus anciennes (avant 1956), pour les applications par pulvérisation et les poudrages, et chez les personnes qui ne portaient pas d'équipements de protection. Il apparaissait également plus particulièrement pour les sarcomes fibreux (OR = 2,3 ; IC 95 % [0,8-7,2]) et myomateux (OR = 2,6 ; IC 95 % [1,0-7,3]) (Hoar Zahm et coll., 1988).

À partir des années 1990, le lien avec les phénoxyherbicides et les chlorophénols a continué d'être exploré dans quelques études. En Australie, à partir de cas provenant du registre des cancers de Victoria (n = 30) et de témoins hospitaliers ou en population générale (n = 60), il n'était pas observé de lien avec ces substances (exposition au moins un jour au cours de la vie) bien que l'association soit devenue plus forte après 30 jours d'exposition (Smith et Christophers, 1992). Dans 8 États américains, une analyse sur 259 cas identifiés par les registres (tous sarcomes avec une confirmation anatomopathologique à l'exclusion des sarcomes de Kaposi, des mésothéliomes, de l'existence d'un SIDA, et de certains syndromes génétiques), et 1 908 témoins en population générale, ne montrait pas de lien avec les utilisations de phénoxyherbicides. En revanche, l'exposition forte aux

chlorophénols, déterminée par une expertise spécifique des histoires professionnelles, était associée à une élévation significative du risque de sarcomes (OR = 2,10 ; IC 95 % [1,19-3,68]), encore plus marquée pour les expositions intenses durant plus de 10 ans (OR = 7,8 ; IC 95 % [2,46-24,65]) (Hoppin et coll., 1998). Une étude cas-témoins nichée dans un consortium international de 24 cohortes portait sur 11 cas de sarcomes (identifiés sur les certificats de décès ou par des registres) et 55 témoins, pour lesquels une estimation approfondie des expositions aux phénoxyherbicides et chlorophénols (menée en aveugle du statut cas-témoins) a permis de déterminer des durées et des scores cumulés d'exposition (sur la base des secteurs, tâches, équipements de protection...). Le risque était multiplié par 10 pour les expositions aux phénoxyherbicides globalement (OR = 10,3 ; IC 95 % [1,2-90,6]), et les risques étaient élevés pour le 2,4-D (OR = 5,7 ; IC 95 % [1,1-29]), le 2,4,5-T (OR = 4,3 ; IC 95 % [0,7-26]), le MCPA (OR = 11,3 ; IC 95 % [1,3-98]) ainsi que pour les dioxines, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs car les effectifs sont faibles. En revanche, il n'était pas mis en évidence d'élévation du risque en lien avec les chlorophénols (Kogevinas et coll., 1995). Une étude canadienne, explorant un ensemble d'expositions agricoles, n'observait pas d'élévation de risque en lien avec les phénoxyherbicides (OR = 1,09 ; IC 95 % [0,81-1,48]) (Pahwa et coll., 2011). Au-delà des phénoxyherbicides, dans la suite de l'étude menée dans le Kansas, le lien avec des expositions agricoles a été exploré sous un angle élargi dans plusieurs pays.

Une étude en Italie du Nord analysait les histoires professionnelles de 93 cas (avec confirmation anatomopathologique) et 721 témoins hospitaliers et ne mettait pas en évidence de lien avec la profession agricole ou l'usage d'herbicides et de pesticides (Serraino et coll., 1992). De même, la profession agricole n'était pas montrée associée au risque de sarcome dans une étude menée à partir des registres des cancers des États-Unis parmi les vétérans du Vietnam (243 cas et 1 620 témoins en population générale) (Briggs et coll., 2003). Une étude canadienne menée dans 6 provinces, portant sur 357 cas recrutés à partir des registres de cancer et hôpitaux au Québec disposant d'une expertise anatomopathologique, et de 1 506 témoins en population générale, a estimé les expositions professionnelles aux grandes classes de pesticides, à certaines substances ciblées, ainsi que l'exposition aux élevages. Il n'était pas observé de lien avec les herbicides considérés de manière globale. Une tendance à l'élévation du risque non significative était montrée avec les insecticides et les fongicides ainsi qu'avec le traitement des semences de pommes de terre (Pahwa et coll., 2003). Par ailleurs, un risque significatif chez les éleveurs de poulets était mis en évidence (OR = 1,63 ; IC 95 % [1,11-2,28]), de même qu'une tendance pour les éleveurs de moutons et de

petits animaux (Hossain et coll., 2007). Les analyses portant sur des substances actives spécifiques montraient des liens avec l'aldrine (OR = 3,71 ; IC 95 % [1,00-13,76]) et le diazinon (OR = 3,31 ; IC 95 % [1,78-6,23]). Le lien avec le diazinon était plus particulièrement observé pour les sarcomes indifférenciés ainsi que les sarcomes fibromateux et myomateux (Pahwa et coll., 2011).

Certaines de ces études cas-témoins ont également apporté des connaissances sur les risques associés à des professions non agricoles potentiellement exposées aux pesticides. Ainsi l'étude menée à partir des registres de cancer des États-Unis parmi les vétérans du Vietnam, montrait une élévation significative du risque pour les hommes afro-américains exposés aux poussières de bois (OR = 3,7 ; IC 95 % [1,6-8,6]) et une tendance pour ceux qui travaillaient dans des scieries (OR = 2,9 ; IC 95 % [0,9-9,1]) (Briggs et coll., 2003). L'étude canadienne mettait en évidence un doublement de risque pour les personnes chargées de l'entretien des immeubles (OR = 2,18 ; IC 95 % [1,12-4,24]) et une tendance pour les ouvriers des papeteries et les travailleurs désherbant les voiries (Hossain et coll., 2007).

Une étude cas-témoins sur l'étiologie des sarcomes a été mise en place en France en 2019, qui produira dans les prochaines années des données nouvelles sur le rôle des facteurs professionnels, et en particulier des pesticides, dans la survenue de ces tumeurs (Lacourt et coll., 2019).

Conclusion

Une dizaine d'études de cohortes et une quinzaine d'analyses cas-témoins ont à ce jour exploré le lien entre les pesticides et les sarcomes des tissus mous et des viscères. Une attention particulière a été portée à deux familles de pesticides : les phénoxyherbicides et les chlorophénols, notamment dans les années 1970 et 1980 suite à des études cas-témoins suédoises qui montraient des associations particulièrement fortes avec ces substances. La contamination de ces pesticides par des dioxines lors de certains procédés de fabrication semblait pouvoir en partie expliquer les résultats et la divergence entre les études des différents pays. Mais les divergences pouvaient aussi s'expliquer par des différences méthodologiques, notamment les difficultés de caractérisation des cas (simple repérage sur des codes de la classification internationale des maladies ou caractérisation histopathologique précise, prise en compte de l'ensemble des sarcomes ou de sous-ensembles), ainsi que le choix des groupes (témoins sélectionnés en population générale ou parmi d'autres cas de cancer des registres), ou encore la caractérisation des

expositions (simple intitulé d'emploi ou enquête détaillée sur la nature des expositions, leurs durées, leurs intensités). Par ailleurs la rareté de la maladie s'accompagnait d'estimations instables, basées sur des nombres de cas très limités, en particulier dans les cohortes. Les analyses n'étaient généralement pas ajustées sur d'autres facteurs, compte tenu d'une part des effectifs limités et d'autre part de l'absence de facteur de risque clairement identifié. Au final, si le rôle de dioxines était plausible dans les études portant sur des populations exposées de manière importante au 2,4,5-T, on ne pouvait pas conclure sur le rôle propre des phénoxyherbicides et des chlorophénols, ni même sur celui d'autres pesticides dans la survenue de ces tumeurs. À partir des années 1990, de nouvelles études ont suggéré des liens avec des insecticides, notamment dans le traitement des animaux d'élevage, ainsi que des élévations de risque dans d'autres contextes professionnels tels que les métiers du bois.

Tableau 15.1 : Études de cohortes sur le lien entre exposition aux phénoxyherbicides et aux chlorophénols et les sarcomes des tissus mous

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Wiklund et Holm., 1986 Suède	Cohorte rétrospective	Hommes nés entre 1891 et 1940 Exposés : 354 620, travaillant en agriculture ou forêts Non exposés : 1 725 845 dans autres secteurs	Cas du registre 1961-79 n = 331 tumeurs malignes [†] 3 périodes : 1961-6, 1967-73, 1974-9	Non disponible mais estimée à 15 % des personnes employées en agriculture et dans les forêts	Six sous-cohortes selon l'activité professionnelle en 1960 : i) agriculteurs (MCPA++, 2,4-D et 2,4,5-T) ; ii) plantation /pépinières forestières (2,4,5-T jusqu'en 1977 et 2,4-D) ; iii) bûcherons (expositions passives 2,4,5-T jusqu'en 1977 et 2,4-D) ; iv) horticulteurs (autres herbicides) ; v) vétérinaires, éleveurs animaux à fourrure et autres travaux agricoles (expositions diverses) ; vi) autres travaux forestiers (expositions diverses)	Âge (stratification) Lieu de domicile (pays et 3 grandes villes : Stockholm, Göteborg, Malmö)	Pas d'élévation de risque dans les sous-cohortes Pas d'élévation de risque selon les périodes Aucune élévation significative pour un type de sarcome, globalement et pour les sous-cohortes
Asp et coll., 1994 Finlande	Cohorte prospective	Applicateurs d'herbicides de 4 entreprises de désherbage inclus en 1972 ; n = 1 909	Suivi de 18 années Décès en 1989 : n = 384, dont 77 cancers	Médiane de la durée d'exposition : 4 semaines avant 1972 et 6 semaines après 1988	Exposition au moins deux semaines au 2,4-D et 2,4,5-T entre 1955 et 1971 Interdiction du 2,4,5-T en 1980 Remplacement par du 2,4-D et du MCPA Questionnaire adressé en 1988 : recueil de l'ensemble du calendrier professionnel	Tabagisme	Aucun cas de sarcome des tissus mous identifié au cours du suivi

Tableau 15.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Hansen et coll., 2007 Danemark	Cohorte rétrospective	Jardiniers (affiliés à un syndicat) suivis entre 1975-2001 n = 3 156 hommes n = 521 cas cancer dont 4 sarcomes des tissus mous	Sarcomes des tissus mous Registre des cancers danois Comparaison population générale	Tous exposés référence externe	Proxy d'exposition : cohorte de naissance Plus exposés : nés < 1915 Exposition intermédiaire : nés entre 1915-34 Moins exposés : nés > 1935 Tâches exposantes : serres, pépinières, parcs, cimetières... Exposés lors des traitements et réentrée	Âge Période	SIR = 1,96 [0,53-5,02] Plus exposés SIR = 5,87 [1,89-18,20]* Intermédiaire : pas de cas Moins exposés SIR = 1,82 [0,26-12,89]
Ott et coll., 1987 États-Unis (Michigan)	Cohorte rétrospective	Hommes, employés de l'usine de production du 2,4,5-T entre 1940-80 ; n = 2 187 Décès jusqu'en 1982 (n = 370, dont 81 cancers) Comparaison au nombre attendu (données américaines) Recherche des personnels ayant quitté l'usine		756 hommes exposés en production ou finalisation du chlorophénol entre 1937-80	Histoires professionnelles, tâches exposantes selon le procédé de fabrication du 2,4,5-TP. Mesures de TCDD Calcul de scores d'intensité d'exposition au TCDD et au H/OCDD (selon procédé) Estimation de la chloracné		Un cas de sarcome des tissus mous dans la période d'étude, invalidé par l'expertise Un cas en 1983, après la période de suivi

Tableau 15.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Collins et coll., 2009 États-Unis (Michigan)	Cohorte rétrospective	Travailleurs exposés au 2,4,5-T et trichlorophénol ; n = 1 615	Certificats de décès (CIM) : toutes causes de cancer ; n = 177 Date de point = 2003	Tous exposés, référence externe	Mesure de TCDD sanguine pour estimer l'exposition au trichlorophénol et 2,4,5-T produits entre 1942-82 dans un échantillon de 17 % (n = 280). Modélisation pour l'ensemble des travailleurs par rapport aux métiers (hygiène industrielle)	Exposition au PCP (n = 196 travailleurs)	Sarcome tissus mous : 4 décès (3 histiocytomes malins fibreux et 1 angiosarcome) SMR = 4,1 [1,1-10,5]*
Ruder et Yiin, 2011 États-Unis (Michigan, Illinois, Washington, Kansas)	Cohorte prospective	Industrie du PCP Statut vital en 2005 /plusieurs bases (assurance maladie, impôts, permis, poste, base décès) Comparaison population US	Causes de décès : CIM code 171	2 122 travailleurs (97 % hommes) exposés au PCP pour une durée de 1,9 ± 3,93 ans Sous-cohorte de 720 travailleurs co-exposés au TCDD	Histoire professionnelle (Registre « Dioxine » NIOSH) jusqu'en 1992 (fin du PCP) Nombre de jours d'exposition Co-expositions à d'autres pesticides/substances diverses Prise en compte de l'exposition au TCDD		2 décès par sarcome : 1 homme, 1 femme SMR = 1,52 [0,18-5,48]
Lyngé, 1998 Danemark	Cohorte prospective	Employés de l'industrie des phénoxyherbi- cides avant 1982 / 2 sites ; n = 4 461 Identification des cas entre 1943-93 Registre national de population pour suivre les décès Registre des cancers (depuis 1943)	CIM-7 avant 1978 puis CIM-O (intègre sarcomes viscéraux) Regroupement des sarcomes d'organes avec les sarcomes des tissus conjonctifs Comparaison à la population générale : SIR	2 119 personnes considérées exposées aux phénoxyherbicides	Données par département dans les 2 usines et par tâches (données RH) Données de production du MCPA, 2,4-DP, MCPP, 2,4-D Production négligeable de 2,4,5-T sur un des 2 sites Exposition jusqu'en 1981	Autres substances produites telles que DDT, parathion, dinosèbe Colles et pigments également produits	4 cas de sarcomes jusqu'en 1993 Risque augmenté de sarcome chez les hommes SIR = 2,18 [0,6-5,6] Moins marqué chez les femmes SIR = 1,62 [0,4-4,1] Risque plus particulier dans la manufacture (1 cas) et l'emballage des phénoxyherbicides (3 cas)

Tableau 15.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Coggon et coll., 2015 Royaume-Uni	Cohorte prospective et cas-témoins nichée	Employés de 5 usines de production phénoxyherbi- cides (2,4-D, MCPA, 2,4,5-T) et une cohorte d'applicateurs de MCPA ; n = 8 036 Croisement avec assurance maladie ; comparaison incidence et décès : Angleterre et Pays de Galle 11 cas supplémentaires recensés (bases de mortalité, registres de cancer) <i>versus</i> témoins (n = 150) appariés sur âge (± 2 ans)	Cancers incidents Causes de décès : CIM-9 code 171 (jusqu'en 2000) ou CIM-10 codes C46, C47, C49 n = 4 093 décès, dont 1 205 décès par cancer tous types confondus		Durée et probabilité d'exposition		4 décès par sarcome des tissus mous dans la cohorte (3,3 attendus ; non significatif) Exposition potentielle aux phénoxyherbicides OR = 1,22 [0,33-3,13] Exposition potentielle aux phénoxyherbicides > 1 an OR = 2,05 [0,42-5,98] Enquête cas-témoins nichée montre un excès de risque OR = 1,30 [0,30-5,62]

Tableau 15.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Kogevinas et coll., 1997 Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Danemark, États-Unis, Finlande, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni, Suède	36 cohortes de travailleurs de l'industrie et application de phénoxyherbi- cides, chlorophénols n = 26 615 Cas sarcomes des tissus mous	Certificat de décès (causes principales et associées) et registres existants	CIM-9, code 171	Expositions sur la période 1939-92 21 863 exposés (82 %) : analyse restreinte à cette population 13 831 exposés à phénoxyherbi- cides contaminés par TCDD (52 %)	Histoire professionnelle : emplois en production, maintenance, autres, tâches non spécifiques, applicateurs Questionnaire dans chaque usine sur procédures, produits (périodes et volumes), accidents Exposés au TCDD et autres dioxines plus chlorées Mesures de TCDD dans un sous-échantillon (n = 573)	Pays, âge, sexe, latence et durée d'exposition, statut professionnel	9 cas de sarcomes Exposition aux phénoxyherbicides ou chlorophénols OR = 2,0 [0,91-3,79] Exposition au TCDD OR = 2,03 [0,75-4,43] Exposition au TCDD durée 10-19 ans OR = 6,52 [1,35-19,06]* Pas d'exposition aux TCDD OR = 1,35 [0,16-4,88]

† Angiosarcomes, tumeurs hémangiomateuses du système nerveux, leiomyosarcomes, fibrosarcomes, histiocytomes fibreux, myxosarcomes, liposarcomes, rhabdomyosarcomes, synoviosarcomes et autres sarcomes des tissus mous ; 2,4-DP : Dichlorprop (n° CAS : 120-36-5) ; ATCD : Antécédents ; CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie ; DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane (n° CAS : 50-29-3) ; H/OCDD : Dioxines fortement chlorées (congénères hexa, hepta et octa chlorés) ; MCPA : acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (n° CAS : 94-74-6) ; MCPP : Mécoprop (n° CAS : 93-65-2) ; NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health ; PCP : pentachlorophénol ; SIR : rapport standardisé d'incidence (*Standardized Incidence Ratio*) ; SMR : rapport standardisé de mortalité (*Standardized Mortality Ratio*) ; TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (n° CAS : 1746-01-6). Les intervalles de confiance donnés entre parenthèses sont les intervalles de 95 %, sauf si indiqué différemment.

* : statistiquement significatif au seuil d'erreur de 5 %

Tableau 15.II : Études cas-témoins sur le lien entre exposition aux phénoxyherbicides et aux chlorophénols et les sarcomes des tissus mous

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Hardell et Sandström, 1979 Suède	Cas-témoins	Cas : Service oncologie de l'hôpital d'Umeå 1970-77 ; n = 52 Témoins : Registre national de population Appariés sur lieu de résidence, âge (± 5 ans), sexe, année de décès ; n = 208	Sarcomes des tissus mous Patients vivants ou décédés	Phénoxyherbi- cides : exposition de 36,5 % des cas et 9,2 % des témoins	Questionnaire postal incluant des nuisances chimiques (dont les phénoxyherbicides et chlorophénols) Questionnaire auprès des employeurs et des scieries (dates d'emplois, produits utilisés) : taux de réponse respectivement de 40 % et 97 % Prise en compte de l'exposition si > un jour et latence de 5 ans	Tabagisme	Phénoxyherbicides ou chlorophénols OR = 5,7 [2,9-11,3]* Phénoxyherbicides seuls OR = 5,3 [2,1-11,5]* Chlorophénols seuls OR = 6,6 $P < 0,001$
Eriksson et coll., 1981 Suède (Malmöhus, Kristianstad, Blekinge, Kronoberg, Halland)	Cas-témoins	Cas : registre des cancers, diagnostiqués en 1974-8 ; n = 110 Témoins : Registre national de population ou base des causes de décès. Appariés sur lieu de résidence, âge (± 5 ans), sexe, année de décès ; n = 220	Patients vivants ou décédés Expertise par deux anapath	Phénoxyherbicides ou chlorophénols : exposition de 22,7 % des cas et 5,9 % des témoins	Questionnaire postal sur les professions et nuisances, +/- complété par appel téléphonique, en aveugle du statut cas/témoins Questionnaire complémentaire téléphonique si travail en agriculture, forêt ou horticulture Exposition > 1 jour Pour les chlorophénols : exposition > 1 mois Latence de 5 ans	Prise de clofibrate (son métabolite actif est un acide phénoxy-propionique) DDT Solvants organiques Mercure (traitement de semences)	Phénoxyherbicides OR = 6,8 [2,6-17,3]* Chlorophénols OR = 3,3 [1,3-8,1]*

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Balarajan et Acheson, 1984 Angleterre, Pays de Galles	Cas-témoins	Hommes > 15 ans Cas : registres régionaux de cancer Diagnostiqués en 1968-76 ; n = 1 961 Témoins : autres cancers, appariés sur l'âge, lieu de résidence ; n = 1 961	CIM-8 : code 171 (exclusion des sarcomes viscéraux)		Information sur la profession au moment du diagnostic		Métiers en agriculture (globalement) OR = 1,15 [0,83-1,59] Agriculteurs, exploitants agricoles et maraîchers OR = 1,7 [1,00-2,88]*
Smith et coll., 1984 Nouvelle-Zélande	Cas-témoins	Calcul de l'incidence et taux de mortalité Cas : Registre national des cancers et bases de données sur les décès entre 1976-80 ; n = 112 (82 interrogés) Témoins : tirés au sort parmi autres cancers, appariés sur l'âge ; n = 92	CIM-9 : code 171 Récupération des compte-rendus anapath	36 % d'agriculteurs chez les cas et 48 % chez les témoins 16 % d'applicateurs chez les cas et 17 % chez les témoins 21 % travailleurs sur voies ferrées dans les cas et 8 % chez les témoins	Utilisations aériennes et agricoles de 2,4,5-T Entretiens téléphoniques en aveugle du statut Questions sur les métiers exposant aux phénoxyherbicides et chlorophénols Questions spécifiques en fonction des réponses sur les métiers	Année de naissance, année de diagnostic	Exposition aux pesticides [IC 90 %] Épandage de pesticides agricoles OR = 1,1 [0,7-2,0] Exposition potentielle aux phénoxyherbicides OR = 1,3 [0,7-2,5] Exposition potentielle aux phénoxyherbicides - latence 5 ans OR = 1,3 [0,6-2,5] Exposition probable/certaine aux phénoxyherbicides latence 5 ans OR = 1,6 [0,7-3,3] latence 10 ans OR = 1,3 [0,6-2,9] Élévation du risque (x 7) dans les abattoirs et dans le travail des peaux (exposition supposée aux chlorophénols)

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Vineis et coll., 1987 Italie du Nord	Cas-témoins	Cas : Turin, Milan et 3 hôpitaux en province ; n = 68 Témoins : listes électorales et registres de décès des communes ; n = 158	Exclusion des sarcomes viscéraux		Région productrice de riz (à partir de 1955 : 2,4-D, MCPA, 2,4,5-T jusqu'en 1970) Questionnaire en face à face ou postal pour ceux qui refusent l'entretien : calendrier professionnel, histoire résidentielle, détails sur les cultures, herbicides et pesticides Double expertise en aveugle	Tabagisme Variables socio-économi- ques Radiothérapie Autres métiers exposants : scieries, papeterie, industrie du cuir, maintenance voies ferrées, jardinage	Hommes OR = 0,91 ; IC 90 % [0,21-3,91] Femmes OR = 2,42 ; IC 90 % [0,56-10,34]
Hoar et coll., 1986 États-Unis (Kansas)	Cas-témoins	Hommes blancs ≥ 21 ans Cas : diagnostiqués en 1976-82 ; n = 133 Témoins : listes téléphoniques (< 65 ans), administration de protection sociale (≥ 65 ans), bases des décès du Kansas ; n = 948	Registre des cancers du Kansas (Université du Kansas) Expertise anapath	29 % d'agriculteurs chez les cas et 30 % chez les témoins 34,6 % d'utilisateurs d'insecticides sur animaux chez les cas et 22,6 % chez les témoins	Entretien téléphonique Zones de culture de blé, usages de 2,4-D et 2,4,5-T Questions sur les cultures (blé, maïs, sorgho ou prairie) soit 94 % des surfaces agricoles du Kansas et les élevages, lieu et taille des fermes, utilisations d'insecticides et d'herbicides (années, surfaces, mode d'application, EPI) Vérification des pesticides auprès des distributeurs pour n = 130 sujets	Âge (stratification)	Avoir été agriculteur ou avoir vécu sur une ferme OR = 1,0 [0,7-1,6] Utilisation d'herbicides OR = 0,9 [0,5-1,6] Pas de tendance en lien avec la durée ou la fréquence d'utilisation d'herbicides

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Woods et coll., 1987 États-Unis (Washington)	Cas-témoins	Hommes 20-79 ans Cas : Registre ouest État Washington 1981-84 (n = 128, dont 31 décédés) Témoins : listes téléphoniques (< 65 ans) puis assurance maladie (n = 475), certificats de décès (n = 219) Appariement de fréquence sur l'âge	Codes CIM-O (listés) Expertise anapath	30 % d'agriculteurs 8 % de personnes travaillant dans zones traitées par des phénoxyherbicides 13 % de personnes travaillant à la production du bois 3 % de charpentiers	Entretien en face à face Histoire résidentielle, militaire, médicale, et questions sur les utilisations d'herbicides, de chlorophénols et autres produits chimiques Vérifications auprès des entreprises pour les expositions aux herbicides et chlorophénols	Maladies immunologiques, traitements immuno- suppresseurs ATCD familiaux de cancer ou maladie immunologique Âge	Exposition phénoxyherbicides Applicateurs (pro) OR = 1,77 [0,5-6,6] Application/ferme OR = 1,35 [0,5-3,3] Agriculteur OR = 1,34 [0,7-2,6] Exposition élevée chlorophénols Inspecteur bois œuvre OR = 4,8 [0,6-38,2] Travailleur du bois OR = 1,27 [0,7-2,3] Charpentier OR = 2,66 [1,1-6,4]*
Hoar Zahm et coll., 1988 États-Unis (Kansas)	Cas-témoins	Hommes $\geq$ 21 ans Porte également sur la maladie de Hodgkin Cas : diagnostiqués en 1976-82 ; n = 133 Témoins : listes téléphoniques (< 65 ans), administration de protection sociale (≥ 65 ans), bases des décès du Kansas ; n = 948	Registre des cancers du Kansas	29 % d'agriculteurs chez les cas et 30 % chez les témoins 34,6 % d'utilisateurs d'insecticides sur animaux chez les cas et 22,6 % chez les témoins	Entretien téléphonique Questions sur les cultures et les élevages, lieu et taille des fermes, utilisations d'insecticides et d'herbicides (années, surfaces, mode d'application, équipement de protection individuel)	Âge (stratification)	Pas d'association avec le traitement des cultures Réalisation de traitement des animaux avec des insecticides OR = 1,7 [1,0-2,9]* Tendance à des risques plus élevés pour les périodes les plus anciennes (avant 1956), pour les pulvérisations et les poudrages, chez ceux qui ne portaient pas d'équipement de protection Risques principalement pour les sarcomes fibreux (OR = 2,3 [0,8-7,2]) et myomateux (OR = 2,6 [1,0-7,3]*)

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Wingren et coll., 1990 Suède	Cas-témoins	Hommes 25-80 ans Cas : registre des cancers, 1975-82 n = 71 (dont 39 décédés) Témoins : pop générale (n = 315) et autres cancers (n = 164)	Codes CIM-7 : 174, 196 (sauf ostéosarcomes) et 197		Questionnaire postal : historique professionnel, questions spécifiques/pesticides, traitements bois, solvants, autres produits chimiques Questionnaire téléphonique pour agriculteurs et forestiers : question sur les pesticides	Tabagisme, âge	Jardiniers OR = 4,1 ; IC 90 % [1,0-14]* Ouvriers chemin fer OR = 3,1 ; IC 90 % [0,6-14] Exposition possible aux chlorophénols ou phénoxyherbicides OR = 1,6 ; IC 90 % [0,8-3, 3] Agriculteurs OR = 1,3 ; IC 90 % [0,6-2,6]
Smith et Christophers, 1992 Australie	Cas-témoins	Hommes > 30 ans, hôpitaux à Melbourne, vivants Cas : registre cancer de Victoria, diagnostiqués à partir de 1976 ; n = 30 Témoins : autres cas cancer (n = 30) et pop générale (listes électorales) (n = 30), appariés sur âge, sexe	CIM-9 codes 171, 173, 152 et 158	17 % d'exposition certaine chez les cas et 10 % d'exposition possible	Entretien en face à face en aveugle du statut cas/témoins Histoire professionnelle Questions sur pesticides, herbicides, traitement bois Questions « leurres » sur amiante et plomb Expertise de l'exposition aux phénoxyherbicides et chlorophénols : non, possible, certaine (± 1 jour) Latence de 5 ans	Niveau d'études, alcool, tabagisme Hypertension, hypercholesté- lémie, médicaments (clofibrate)	Phénoxyherbicides/ Chlorophénols > 1 jour OR = 1,0 [0,3-3,1] > 30 jours OR = 2,0 [0,5-8,0]

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Serraino et coll., 1992 Italie Nord-Est	Cas-témoins	Cas : <i>Aviano Cancer Center</i> et hôpitaux de la région, 16-79 ans ; n = 93 Témoins hospitaliers : 17-79 ans (TMS 32 %, traumatismes 28 %, petite chirurgie 17 %) ; n = 721	Confirmation histologique Tumeurs : fibreuses 43 %, myomateuses 17 %, liposarcomes 13 %, autres 27 % Sarcomes viscéraux et Kaposi exclus	20,5 % agriculteurs chez les cas et 25,4 % chez les témoins Exposition aux pesticides/herbicides : 6,4 % chez les cas et 11,8 % chez les témoins	Histoire professionnelle avec les secteurs et les métiers, et exposition à 15 agents ou groupes d'agents	Niveau d'études, tabagisme, alcool, alimentation, ATCD médicaux	Agriculture > 10 ans OR = 0,8 [0,4-1,5] Herbicides ou pesticides OR = 0,4 [0,1-1,2] En revanche, association avec produits chimiques hors pesticides
Hoppin et coll., 1998 États-Unis (Connecticut, Kansas, Iowa, Floride, Détroit, San Francisco, Seattle, Atlanta)	Cas-témoins <i>Selected cancers study group</i>	Hommes nés entre 1929-53, vivants Cas : diagnostiqués en 1984-8, dans 8 zones où registres de cancer ; n = 259 Témoins : listes téléphoniques, appariement de fréquence sur âge et zone géographique ; n = 1 908	CIM-O Cas confirmés Exclusion des mésothéliomes, sarcomes de Kaposi, maladie de von Recklinghausen, syndrome de Gardner, SIDA Inclusion des sarcomes viscéraux	Témoins : 23 % exposés aux chlorophénols	Entretien téléphonique : service militaire, utilisation de phénoxyherbicide, histoire professionnelle (emplois, années), utilisation d'huiles de coupe et de traitements du bois, métiers du cuir, scieries Expertise de l'exposition aux chlorophénols à partir de l'histoire professionnelle : intensité (nulle ou basse, moyenne, forte), niveau de confiance, durée	ATCD personnels, ethnie ; ATCD d'irradiation, chimiothérapie, utilisation d'herbicides, amiante	Cas ont plus souvent utilisé des herbicides Pas de différence dans l'usage de phénoxyherbicides Chlorophénols Globalement : OR = 1,06 [0,78-1,43] Intensité forte : OR = 2,10 [1,19-3,68]* Durée plus longue chez les cas : 8 ans <i>versus</i> 3 ans Exposition conséquente et > 10 ans OR = 7,7 [2,46-24,65]*

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Briggs et coll., 2003 États-Unis	Cas-témoins	Hommes non hispaniques Cas : diagnostiqués en 1984-8, vétérans du Vietnam, 32-60 ans ; n = 243 Témoins : pop générale (listes téléphoniques) appariement de fréquence sur âge et lieu de résidence ; n = 1 620	Registre des cancers des États Sauf Kaposi et mésothéliome Expertise anapath 335 tissus mous (51 osseux exclus) Exclusion SIDA, Syndromes de Recklinghausen et de Gardner	10,2 % des cas et 11 % de témoins exposés aux pesticides	Pas de questionnaire auprès des proches Entretiens téléphoniques Histoire professionnelle	Niveau d'études, ATCD médicaux, habitudes de vie, ethnie (Afro-Américains, Blancs)	Pas d'élévation de risque chez les hommes blancs Chez les hommes afro-américains : Agriculteurs OR = 1,1 [0,5-2,3] Poussière bois OR = 3,7 [1,6-8,6]* Scieries OR = 2,9 [0,9-9,1] Pesticides OR = 2,7 [0,8-9,0]
Pahwa et coll., 2003 Canada (6 provinces)	Cas-témoins <i>Cross Canada Study of Pesticides and Health</i>	Hommes > 19 ans Cas : diagnostiqués 1991-94 Registres cancer et hôpitaux au Québec ; n = 357. Analyse sur ceux ayant vécu ou travaillé sur une ferme ; n = 159 Témoins : assurance maladie, listes téléphoniques et électorales Appariés sur l'âge (± 2 ans) et lieu de résidence ; n = 1 506. Analyse sur ceux ayant vécu ou travaillé sur une ferme ; n = 673	CIM-9 code 171 et codes morphologiques sélectionnés	43,6 % des cas ont travaillé ou vécu sur une ferme et 44,7 % des témoins Nombre d'années en agriculture : 39,2 chez les cas et 32,0 chez les témoins	Auto-questionnaire postal : calendrier professionnel et expositions professionnelles Exposition à des animaux d'élevage (bovins, chiens, chats, poulets, chevaux, cochons, dindes, canards, oies, moutons, lapins, chèvres, animaux exotiques) Exposition à des classes de pesticides : herbicides, insecticides, fongicides, algicides (≥ 10 h par an)	ATCD familiaux incluant des maladies génétiques, et cancers ATCD personnels, tabagisme	Utilisation agricole : Herbicides OR = 0,90 [0,56-1,45] Insecticides OR = 1,26 [0,68-2,36] Fongicides OR = 1,40 [0,41-4,77] Traitement semences pommes de terre OR = 2,96 [0,70-12,2] Élevage de poulets OR = 1,63 [1,05-2,52]* Diminution du risque pour ceux qui ont trempé des moutons ou des bovins, utilisé des médicaments vétérinaires ou la créosote (pour le pansement de plaies)

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Hossain et coll., 2007 Canada (6 provinces)	Cas-témoins <i>Cross Canada Study of Pesticides and Health</i>	Hommes > 19 ans Cas : diagnostiqués en 1991-94 Registres cancer et hôpitaux au Québec ; n = 357 Analyse sur ceux ayant vécu ou travaillé sur une ferme ; n = 159 Témoins : assurance maladie, listes téléphoniques et électorales Appariés sur l'âge (± 2 ans) et lieu de résidence, n = 1 506	Revue histologique pour 59 % des cas		Auto-questionnaire postal : calendrier professionnel et expositions professionnelles Questionnaire spécifique/ agriculture, pratiques et usages pesticides Autres expositions professionnelles	ATCD familiaux incluant des maladies génétiques, et cancers ATCD personnels, tabagisme	Maintenance immeuble OR = 2,18 [1,12-4,24]* Élevage de poulets génétiques, et cancers Ouvrier papeterie OR = 1,63 [1,11-2,38]* Élevage de moutons OR = 1,70 [0,79-3,66] Élevage petits animaux OR = 1,63 [0,79-3,38] Nettoyage semences OR = 1,55 [0,69-3,50] Désherbage voirie OR = 1,50 [0,72-3,03]
Pahwa et coll., 2011 Canada (6 provinces)	Cas-témoins <i>Cross Canada Study of Pesticides and Health</i>	Hommes > 19 ans Cas : diagnostiqués en 1991-94 Registres cancer et hôpitaux au Québec ; n = 357 Témoins : assurance maladie, listes téléphoniques et électorales Appariés par âge (± 2 ans) et lieu de résidence ; n = 1 506	CIM-O-3 M8800-14, M8810-13, M8830-32, M8840, M8850-60, M8890-8920, M8990-91, M9040-44, M9120-30, M9150-70, M9251-60, M9503, M9540-60, M9580-1	Exemples d'exposition chez les témoins Phénoxyherbicides 21 %, 2,4-D 16 % Organochlorés 16 % Organopho- sphorés 11 %, malathion 8 % Fongicides-amides 4 % Fongicides-mer- cure 3 %	Auto-questionnaire postal : calendrier professionnel et expositions professionnelles Questionnaire spécifique/ agriculture, pratiques et usages pesticides Questions familles et certains pesticides dont 2,4-D, MCPA, mécoprop, 2,4,5-T, glyphosate, diallate, bromoxynil, dicamba, trifluraline...	ATCD familiaux et personnels Âge, province	Phénoxyherbicides OR = 1,09 [0,81-1,48] Autres herbicides Pas d'élévation significative Insecticides Aldrine OR = 3,71 [1,00-13,76]* Diazinon OR = 3,31 [1,78-6,23]* Élévation pour le diazinon observée pour sarcomes indifférenciés, fibromateux et myomateux Fongicides Formaldéhyde OR = 2,07 [0,94-4,56]

Tableau 15.II : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Kogevinas et coll., 1995 Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Danemark, Finlande, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande	Cas-témoins nichée dans consortium de 24 cohortes Cas : sarcomes des tissus mous ; n = 11 Témoins : 5 par cas, appariés par âge, sexe, pays ; n = 55	Certificat de décès (causes principales et associées) et registres existants	CIM-9, code 171		Exposition pour les principaux phénoxyherbicides, chlorophénols et dioxines (21 produits chimiques revus par 3 hygiénistes en aveugle) Score cumulé sur la base d'une intensité estimée de 1 à 6 (ateliers, tâches, équipement de protection) et de la durée Latence de 5 ans	Exposition au DDT, arsenicaux, dinosèbe, lindane, organopho- sphorés, triazines	15 cas de sarcomes identifiés dont 11 identifiés par les registres Phénoxyherbicides OR = 10,3 [1,2-90,6]* 2,4-D OR = 5,7 [1,1-29]* 2,4,5-T OR = 4,3 [0,7-26] MCPA OR = 11,3 [1,3-98]* Dioxines OR = 5,2 [0,9-32] Pas de lien avec les chlorophénols ou autres substances Risques plus marqués pour les plus exposés Moins marqués lors d'ajustements mutuels sur les substances

ATCD : antécédents ; CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie ; DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane (n° CAS : 50-29-3) ; EPI : équipement de protection individuelle ; MCPA : acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (n° CAS : 94-74-6). Les intervalles de confiance donnés entre parenthèses sont les intervalles de 95 %, sauf si indiqué différemment. * : statistiquement significatif au seuil d'erreur de 5 %

RÉFÉRENCES

- Un ou plusieurs auteurs sont affiliés à une industrie des phytosanitaires.
- Asp S, Riihimäki V, Hernberg S, *et al.* Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 243-53.
- Balarajan R, Acheson ED. Soft tissue sarcomas in agriculture and forestry workers. *J Epidemiol Community Health* 1984 ; 38 : 113-6.
- Briggs NC, Levine RS, Hall HI, *et al.* Occupational risk factors for selected cancers among African American and White men in the United States. *Am J Public Health* 2003 ; 93 : 1748-52.
- Coggon D, Ntani G, Harris EC, *et al.* Soft tissue sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia in workers exposed to phenoxy herbicides: extended follow-up of a UK cohort. *Occup Environ Med* 2015 ; 72 : 435-41.
- Cole Johnson C, Feingold M, Tilley B. A meta-analysis of exposure to phenoxy acid herbicides and chlorophenols in relation to risk of soft tissue sarcoma. *Int Arch Occup Environ Health* 1990 ; 62 : 513-20.
- Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, *et al.* Mortality rates among trichlorophenol workers with exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol* 2009 ; 170 : 501-6. •
- Cook RR. Dioxin, chloracne, and soft tissue sarcoma. *Lancet* 1981 ; 1 : 618-9.
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2019 : 20 p.
- Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D., *et al.* Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20294.
- Eriksson M, Hardell L, Berg NO, *et al.* Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances : a case-referent study. *Br J Ind Med* 1981 ; 38 : 27-33.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, *et al.* *WHO Classification of tumours of soft tissue and bone.* World Health Organization Classification of Tumours. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2013 : 1 471 p.
- Hansen ES, Lander F, Lauritsen JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007 ; 33 : 465-9.
- Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Metaanalysis of 4 Swedish case-control studies on exposure to pesticides as risk-factor for soft-tissue sarcoma including the relation to tumor-localization and histopathological type. *Int J Oncol* 1995 ; 6 : 847-51.
- Hardell L, Sandström A. Case-control study : soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 1979 ; 39 : 711-7.

- Hoar Zahm S, Blair A, Holmes FF, *et al.* A case-referent study of soft-tissue sarcoma and Hodgkin's disease. Farming and insecticide use. *Scand J Work Environ Health* 1988 ; 14 : 224-30.
- Hoar SK, Blair A, Holmes FF, *et al.* Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986 ; 256 : 1141-7.
- Honchar PA, Halperin WE. 2,4,5-T, trichlorophenol, and soft tissue sarcoma. *The Lancet* 1981 ; 1 : 268-9.
- Hoppin JA, Tolbert PE, Herrick RF, *et al.* Occupational chlorophenol exposure and soft tissue sarcoma risk among men aged 30-60 years. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 693-703.
- Hossain A, McDuffie HH, Bickis MG, *et al.* Case-control study on occupational risk factors for soft-tissue sarcoma. *J Occup Environ Med* 2007 ; 49 : 1386-93.
- Jayakody N, Harris EC, Coggon D. Phenoxy herbicides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *Br Med Bull* 2015 ; 114 : 75-94.
- Johnson ES. Association between soft tissue sarcomas, malignant lymphomas, and phenoxy herbicides/chlorophenols: evidence from occupational cohort studies. *Fundam Appl Toxicol* 1990 ; 14 : 219-34.
- Johnson FE, Kugler MA, Brown SM. Soft tissue sarcomas and chlorinated phenols. *Lancet* 1981 ; 2 : 40.
- Kelly SJ, Guidotti TL. Phenoxyacetic acid herbicides and chlorophenols and the etiology of lymphoma and soft-tissue neoplasms. *Public Health Rev* 1989-1990 ; 17 : 1-37.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, *et al.* Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 1061-75.
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, *et al.* Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 396-402.
- Lacourt A, Amadéo B, Gramond C, *et al.* ETIOSARC study: environmental aetiology of sarcomas from a French prospective multicentric population-based case-control study-study protocol. *BMJ Open* 2019 ; 9 : e030013.
- Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 Suppl 2 : 683-8.
- Lynge E, Storm HH, Jensen OM. The evaluation of trends in soft tissue sarcoma according to diagnostic criteria and consumption of phenoxy herbicides. *Cancer* 1987 ; 60 : 1896-901.
- Lynge E. A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. *Br J Cancer* 1985 ; 52 : 259-70.
- Moses M, Selikoff IJ. Soft tissue sarcomas, phenoxy herbicides, and chlorinated phenols. *Lancet* 1981 ; 1 : 1370.

Noone *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 : National Cancer Institute, 2018. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ [consulté le 09/04/2020].

Ott MG, Olson RA, Cook RR, *et al.* Cohort mortality study of chemical workers with potential exposure to the higher chlorinated dioxins. *J Occup Med* 1987 ; 29 : 422-9. •

Pahwa P, Karunanayake CP, Dosman JA, *et al.* Soft-tissue sarcoma and pesticides exposure in men: results of a Canadian case-control study. *J Occup Environ Med* 2011 ; 53 : 1279-86.

Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, *et al.* Exposure to animals and selected risk factors among Canadian farm residents with Hodgkin's disease, multiple myeloma, or soft tissue sarcoma. *J Occup Environ Med* 2003 ; 45 : 857-68.

Riihimäki V, Asp S, Hernberg S. Mortality of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid herbicide applicators in Finland : first report of an ongoing prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health* 1982 ; 8 : 37-42.

Ruder AM, Yiin JH. Mortality of US pentachlorophenol production workers through 2005. *Chemosphere* 2011 ; 83 : 851-61.

Serraino D, Franceschi S, La Vecchia C, *et al.* Occupation and soft-tissue sarcoma in northeastern Italy. *Cancer Causes Control* 1992 ; 3 : 25-30.

Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, *et al.* Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst* 1984 ; 73 : 1111-7.

Smith JG, Christophers AJ. Phenoxy herbicides and chlorophenols: a case control study on soft tissue sarcoma and malignant lymphoma. *Br J Cancer* 1992 ; 65 : 442-8.

Stiller CA, Trama A, Serraino D, *et al.* Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 684-95.

Vineis P, Terracini B, Ciccone G, *et al.* Phenoxy herbicides and soft-tissue sarcomas in female rice weeders. A population-based case-referent study. *Scand J Work Environ Health* 1987 ; 13 : 9-17.

Wiklund K, Holm LE. Soft tissue sarcoma risk in Swedish agricultural and forestry workers. *J Natl Cancer Inst* 1986 ; 76 : 229-34.

Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, *et al.* Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer* 1990 ; 66 : 806-11.

Woods JS, Polissar L, Severson RK, *et al.* Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 1987 ; 78 : 899-910.

Zack JA, Gaffey WR. A mortality study of workers employed at the Monsanto Company plant in Nitro, West Virginia. In : Tucker RE, Young AL, Gray AP, eds. *Human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds*. Boston, MA : Springer US, 1983 : 575-91. •