

# Agriculture et hémopathies malignes chez l'adulte

## Quel rôle des expositions professionnelles aux pesticides ?

Amandine Busson<sup>1</sup>, Anne-Claire Gac<sup>2</sup>,  
Bérengère Gruson<sup>3</sup>, Matthieu Meryet-Figuère<sup>4</sup>,  
Isabelle Baldi<sup>5</sup>, Séverine Tual<sup>4</sup>, Pierre Lebailly<sup>4</sup>

Les hémopathies malignes (HM) se développent à partir des cellules d'origine hématopoïétique et sont classées (1) en hémopathies lymphoïdes (a) aiguës [leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)] ou (b) chroniques [lymphomes hodgkiniens (LH) et lymphomes non-hodgkiniens (LNH), leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et myélomes multiples (MM)], (2) en hémopathies myéloïdes (a) aiguës [leucémies aiguës myéloïdes (LAM)] ou (b) chroniques [syndromes myélodysplasiques (SMD), syndromes myéloprolifératifs (SMP)].

Ces dernières décennies, le nombre de nouveaux cas d'HM n'a cessé de croître dans la plupart des pays industrialisés. En 2018, l'incidence de ces pathologies était estimée à 45 000 nouveaux cas en France. Cinq entités représentaient environ la moitié des nouveaux cas : (1) les MM ( $\approx$  5 400 nouveaux cas), les LNH de type lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) ( $\approx$  5 000), les LLC ( $\approx$  4 700), les SMD ( $\approx$  4 700), et les LAM ( $\approx$  3 400) [1]. L'évolution démographique et l'amélioration des techniques diagnostiques n'expliquent cependant que partiellement l'augmentation de cette incidence. Cependant, l'étiologie de ces HM reste très mal connue comme le rappelait en 2013 l'expertise collective de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) [2].

Certains facteurs de risques sont avérés tels que (1) des infections virales (virus de l'hépatite C, virus d'Épstein-Barr, virus de l'immunodéficience humaine, etc.) et bactériennes (*Helicobacter pylori*), des déficits immunitaires, ou certaines maladies auto-immunes pour les hémopathies lymphoïdes ; (2) les radiations ionisantes, les chimiothérapies et l'exposition au benzène pour les hémopathies myéloïdes. Cependant, d'autres facteurs environnementaux et professionnels sont également suspectés [3].

Cet article propose une synthèse des principales données disponibles étayant les présomptions d'associations entre risques de HM chez l'adulte et expositions professionnelles agricoles et, plus particulièrement, les expositions aux pesticides. Il discute également les perspectives de recherche dans ce domaine.



<sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Unité Mixte de Recherche (UMR) 1086 ANTICIPE ; Université de Caen Normandie, Esplanade de la Paix, 14000 Caen, France.

<sup>2</sup>Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen, Institut d'hématologie de Basse-Normandie, avenue côte de Nacre, 14000 Caen, France.

<sup>3</sup>Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie, Service d'hématologie clinique

et de thérapie cellulaire, 30 avenue de la Croix Jourdain, 80054 Amiens Cedex 4, France.

<sup>4</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Unité Mixte de Recherche (UMR) 1086 ANTICIPE, Université de Caen Normandie, Centre Régional de Lutte contre le Cancer François Baclesse, 3 avenue du Général Harris, 14076 Caen Cedex 05, France.

<sup>5</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Unité (U) 1219 EPICENE, ISPED, Bordeaux Population Health Centre de Recherche, Université de Bordeaux Case 11, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France ; Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Service de Médecine du Travail et Pathologies Professionnelles, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France.

[a.busson@baclesse.unicancer.fr](mailto:a.busson@baclesse.unicancer.fr)

[gac-ac@chu-caen.fr](mailto:gac-ac@chu-caen.fr)

[Gruson.Berengere@chu-amiens.fr](mailto:Gruson.Berengere@chu-amiens.fr)

[m.meryet-figuiere@baclesse.unicancer.fr](mailto:m.meryet-figuiere@baclesse.unicancer.fr)

[isabelle.baldi@u-bordeaux.fr](mailto:isabelle.baldi@u-bordeaux.fr)

[tual-s@baclesse.unicancer.fr](mailto:tual-s@baclesse.unicancer.fr)

[p.lebailly@baclesse.unicancer.fr](mailto:p.lebailly@baclesse.unicancer.fr)

### Données épidémiologiques

#### Travail en milieu professionnel agricole

Depuis plus de 50 ans, l'hypothèse d'un lien entre expositions agricoles et survenue d'HM existe dans la littérature. Dès 1968, il a été montré



que les agriculteurs californiens et les personnes habitant en zone rurale en Norvège présentaient de plus forts taux de mortalité pour certaines HM [4]. En 1992, une première méta-analyse généraliste montrait des élévations de risques de 5 % [IC95 % = 0,98-1,12] de LNH, de 12 % [IC95 % = 1,04-1,21] de MM, de 16 % [IC95 % = 1,03-1,29] de LH, et de 7 % [IC95 % = 1,03-1,11] de leucémies, en s'appuyant sur respectivement 14, 12, 12, et 23 études [5].

L'expertise collective « Pesticides et Santé » menée par l'Inserm [2] a identifié 9 méta-analyses sur les HM (LNH, MM, LH et leucémies) en milieu agricole, publiées entre 1995 et 2008. Celles-ci incluaient chacune de 6 à 50 études et montraient des élévations de risques en population agricole variant de 3 % [IC95 % = 0,96-1,12] à 39 % [IC95 % = 1,18-1,65] pour les LNH et/ou MM, de 9 % [IC95 % = 0,96-1,24] à 25 % [IC95 % = 1,11-1,42] pour les LH, et de 9 % [IC95 % = 1,00-1,19] à 10 % [IC95 % = 1,02-1,18] pour les leucémies, plus spécifiquement de 10 % [IC95 % = 0,97-1,26] pour les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et de 6 % [IC95 % = 0,97-1,16] pour les LAM. Par ailleurs, cette même expertise a rapporté les résultats de différentes grandes études prospectives, dont l'*agricultural health study* (AHS) (Tableau 1), qui indiquaient que la population agricole était plus à risque de développer des HM. Parmi elles, le projet NOCCA (Tableau 1) a montré une augmentation du risque de LNH chez les agriculteurs ( $SIR_{CLL} = 1,09$  [IC95 % = 1,04-1,14] ;  $SIR_{MM} = 1,07$  [IC95 % = 1,03-1,11]) et chez les agricultrices ( $SIR_{MM} = 1,14$  [IC95 % = 1,05-1,24]) sur près de 15 millions d'individus étudiés résidant en Scandinavie [6].

Plus récemment (Tableau 1), des efforts internationaux ont permis de créer plusieurs consortiums et grandes études portant sur la survenue des HM (INTERLYMPH, EPILYMPH, IMMC) dans la population générale mais aussi plus spécifiquement chez les agriculteurs (AGRICOH). Après uniformisation des classifications des emplois et des LNH, INTERLYMPH a montré également un excès de risque de LNH associé à l'emploi agricole, en particulier au travail sur cultures (OR = 1,10 [IC95 % = 0,97-1,24]) lorsque la durée de l'emploi dépassait 10 ans (OR = 1,18 [IC95 % = 1,00-1,41]) [7].

Des questions demeurent sur les nuisances pouvant entraîner des risques de HM en milieu agricole (poussières, mycotoxines, gaz d'échappement, virus animaux...) et, même pour les pesticides, la nuisance la plus étudiée à ce jour, de nombreuses interrogations persistent. Leur étude est particulièrement difficile du fait de leur multiplicité, plus de 1 000 substances pesticides ayant pu être utilisées par les agriculteurs au cours de ces dernières décennies et plus de 300 étant encore sur le marché en France. De plus, peu d'études ont identifié les secteurs de production agricole associés à des augmentations de risque et la définition de l'exposition aux pesticides a souvent été limitée à celle de l'application de pesticides sur cultures. Récemment, la cohorte française AGRICAN (Tableau 1) a montré une augmentation du risque de MM chez les agriculteurs ayant commencé à utiliser des pesticides sur cultures dans les années 1960, particulièrement les cultures de maïs (HR $\geq$ 20 ans : 1,73 [IC95 % = 1,08-2,78]) et chez les utilisateurs d'insecticides sur animaux (HR = 1,48 [IC95 % = 1,11-1,98]) [8].

## Expositions professionnelles agricoles aux pesticides

En analysant la littérature épidémiologique disponible et les hypothèses mécanistiques, l'expertise collective de l'Inserm concluait à une présomption forte d'un lien avec l'exposition aux pesticides pour les MM et LNH et à une présomption moyenne pour les leucémies [2]. Depuis cette expertise, une nouvelle méta-analyse a synthétisé les recherches menées durant les trois dernières décennies sur le rôle des expositions professionnelles aux pesticides (familles chimiques et/ou molécules) sur la survenue de LNH. À partir des résultats de 44 publications, les auteurs n'ont pu documenter des élévations de risques de LNH en lien qu'avec l'utilisation de (1) trois familles d'insecticides sur les cinq considérées : carbamates, organophosphorés, organochlorés et (2) quatre familles d'herbicides sur les huit considérées : les phénoxy-herbicides, les carbamates/thiocarbamates, les herbicides à base de glyphosate et les triazines [14]. La cohorte AHS est aujourd'hui une des rares études permettant l'analyse des effets des expositions professionnelles à des pesticides spécifiques. Elle étudie plus particulièrement le rôle de 49 molécules, essentiellement des insecticides (principalement des organophosphorés) et des herbicides. Par exemple, cette étude montre que l'exposition à l'insecticide lindane (un organochloré) était associée à un risque augmenté de LNH et plus particulièrement de lymphome folliculaire, et que l'exposition aux insecticides DDT (un organochloré) ou terbufos (un organophosphoré) augmentait le risque de LNH, notamment le risque de lymphomes à petites cellules, de LLC, et de lymphomes de la zone marginale. Parallèlement, et alors qu'aucune association n'a été détectée entre l'exposition aux insecticides diazinon (un organophosphoré) ou perméthrine (un pyréthrianoïde) et les LNH globalement, le diazinon a été associé à la survenue de lymphomes folliculaires et la perméthrine à la survenue de MM [10]. L'étude NAPP (*North American Pooled Project*) (Tableau 1) a montré des augmentations significatives du risque de MM chez les hommes utilisateurs de l'insecticide carbamate carbaryl (OR = 2,02 [IC95 % = 1,28-3,21]), du fongicide captane (OR = 1,98 [IC95 % = 1,04-3,77]) ou de l'insecticide organochloré DDT (OR = 1,44 [IC95 % = 1,05-1,97]) [11].

À partir des différents consortiums évoqués plus haut, quelques résultats entre HM et pesticides spécifiques ont pu être récemment produits. Un risque augmenté de survenue de LLC a ainsi été observé chez les professionnels exposés aux pesticides inorganiques (OR = 1,6 [IC95 % = 1,0-2,5]) et organiques (OR = 1,5 [IC95 % = 1,0-2,1]) dans l'étude européenne EPILYMPH (Tableau 1). Le risque de LLC était d'ailleurs le plus élevé

Nom (référence)	Année d'inclusion ou de construction	Design de l'étude	Objectif	Aire géographique	Population (effectifs et descriptif) ou nombre d'études incluses	Site internet
AGRICulture et CANcer (AGRICAN) [8]	2005-2007	Cohorte prospective	Évaluer le risque de cancer lié aux expositions professionnelles en secteur agricole par types de cancer	11 départements français couverts par des registres de cancer en population au moment de l'inclusion : Côte d'Or, Doubs, Gironde, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée	181 842 individus adultes, actifs et retraités, affiliés à la Mutualité Sociale Agricole, l'assurance maladie du régime agricole français, pendant au moins 3 ans	www.agrican.fr
AGRICultural COHort Study (AGRICOH) [13]	2010	Consortium d'études de cohortes	Soutenir et maintenir la collaboration et le partage/la mise en commun des données pour rechercher l'association entre des expositions agricoles et différentes maladies	12 pays - 5 continents Afrique du Sud, Australie, Canada, Chili, Costa Rica, Danemark, France, Norvège, Nouvelle-Zélande, République de Corée, Royaume-Uni, États-Unis	29 cohortes De quelques centaines à plusieurs centaines de milliers d'agriculteurs	https://agricoh.iarc.fr/
Agricultural Health Study (AHS) [10]	1993-1997	Cohorte prospective	Évaluer la santé des agriculteurs américains et de leurs conjoints	2 États américains : Caroline du Nord et Iowa	52 394 agriculteurs applicateurs de pesticides, 32 345 de leurs conjoints et 4 916 applicateurs de pesticides commerciaux d'Iowa	https://aghealth.nih.gov/
EPIde miology of LYMPHOid neoplasms (EPI-LYMPH) [12]	1998-2004	Étude cas-témoin multicentrique	Tester des hypothèses spécifiques sur l'effet des changements dans notre environnement physique, professionnel et humain sur l'incidence des HM	Allemagne, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie, République Tchèque	Entre 1998-2003, 2 348 cas de lymphomes incidents et 2 462 contrôles ont été recrutés pour l'étude EPILYMPH dans six pays européens	https://www.lymphoma-coalition.org/121-uncategorised/569-latest-research-from-immc
The International Multiple Myeloma Consortium (IMMC) [9]	2007	Consortium d'études cas-témoins	IMMC a été mis en place pour entreprendre des projets de recherche pour mieux comprendre les facteurs de risque du myélome multiple (MM), de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et les conditions connexes	Collaboration internationale (Canada, Europe dont Epi-lymph)	11 études cas-témoins	https://www.lymphoma-coalition.org/121-uncategorised/569-latest-research-from-immc

Nom (référence)	Année d'inclusion ou de construction	Design de l'étude	Objectif	Aire géographique	Population (effectifs et descriptif) ou nombre d'études incluses	Site internet
International Lymphoma Epidemiology Consortium (INTERLYMPH) [7]	2001	Consortium d'études cas-témoins	Étendre les connaissances sur l'étiologie et la survie des lymphomes	Amérique du Nord (Canada et États-Unis), Europe et Australie	20 études cas-témoins	<a href="https://epi.grants.cancer.gov/interlymph/">https://epi.grants.cancer.gov/interlymph/</a>
North American Pooled Project (NAPP) [11]	2013	Analyse poolée d'études cas-témoins	Évaluer les associations entre les expositions agricoles et les risques de lymphomes non hodgkiniens, de lymphomes hodgkiniens, de myélomes multiples et de sarcome des tissus mous chez les hommes canadiens et américains.	Continent nord-américain : Canada (Alberta, Colombie britannique, Manitoba, Québec, Ontario et Saskatchewan) et États-Unis (Iowa, Kansas, Minnesota, et Nebraska)	4 études cas-témoins	<a href="https://www.nationalcancer.ca/2013/north-american-pooled-project/">https://www.nationalcancer.ca/2013/north-american-pooled-project/</a>
Nordic Occupational Cancer (NOCCA) [6]	Non applicable	Croisement de données de recensements de population et de maladies	Présenter les données d'incidence par catégorie professionnelle pour les populations nordiques.	5 pays scandinaves : Danemark, Suède, Norvège, Finlande et Islande	L'étude couvre les 15 millions de personnes âgées de 30 à 64 ans lors des recensements de 1960, 1970, 1980/1981 et / ou 1990 et les 2,8 millions de cas de cancer incidents diagnostiqués et reportés les registres nationaux de cancers	<a href="https://astra.cancer.fi/NOCCA/">https://astra.cancer.fi/NOCCA/</a>

**Tableau 1. Présentation des grandes études épidémiologiques analysant les associations entre survenue de cancers, notamment ou exclusivement les HM, et expositions agricoles.**

chez ceux exposés aux insecticides organophosphorés (OR = 2,7 [IC 95 % = 1,2-6,0]) [12]. Parallèlement, à partir des données du consortium AGRICOH (Tableau 1), et parmi 14 familles chimiques de pesticides sélectionnées et 33 molécules individuelles, l'insecticide terbufos (un organophosphoré) a été associé au risque de LNH (RR = 1,18 [IC95 % = 1,00-1,39]), l'insecticide deltaméthrine (un pyréthrianoïde) au risque de LLC (RR = 1,48 [IC95 % = 1,06-2,07]) et l'herbicide glyphosate au risque de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) (RR = 1,36 [IC95 % = 1,00-1,85]) [13].

### Exposition aux pesticides et hémopathies malignes : approche biologique

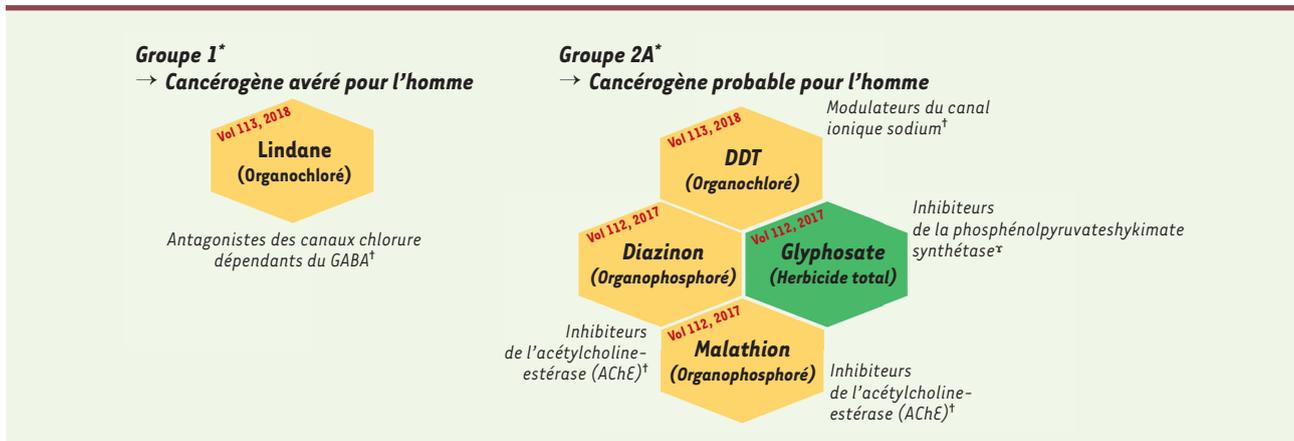
Bien que les études épidémiologiques montrent une association entre HM et pesticides, les approches mécanistiques de biologie cellulaire et moléculaire sont à ce jour peu développées. Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué la cancérogénéité d'environ 70 pesticides, parmi les plus de 1000 commercialisés ces dernières décennies. Bien que le niveau de preuve reste insuffisamment documenté pour de nombreuses molécules, essentiellement par manque de données épidémiologiques, cinq pesticides aux modes d'actions différents ont été associés à la survenue spécifique de lymphomes et de leucémies : d'une part, le lindane, classé comme cancérogène avéré (groupe 1) et, d'autre part, le DDT, le diazinon, le malathion et le glyphosate, classés comme cancérogènes probables pour l'Homme (groupe 2A) (Figure 1).

Dix grands mécanismes de cancérogenèse ont été proposés [15]. Parmi ces mécanismes, même si tous peuvent être envisagés, deux pourraient être plus particulièrement impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse conduisant à des HM liés aux pesticides : il s'agit d'une part de mécanismes génotoxiques et, d'autre part, de mécanismes immunitaires (Figure 2). Les mécanismes génotoxiques ont été étudiés en utilisant différentes approches biologiques chez des agriculteurs. De nombreuses études ont documenté une prévalence plus forte d'anomalies cytogénétiques chez les agriculteurs exposés aux pesticides. Par ailleurs, une analyse des bandes G des chromosomes des lymphocytes a montré une augmentation de la fréquence des réarrangements chez des agriculteurs exposés aux pesticides, au niveau de la bande 14q32 notamment et de la bande 18q21, seulement chez les agriculteurs [16]. Ces deux régions sont à l'origine de la translocation t(14;18), l'anomalie la plus largement observée dans les lymphomes folliculaires. Cette translocation met le gène codant la molécule anti-apoptotique *Bcl-2* (*B-cell lymphoma 2*) sous le contrôle du promoteur du gène codant la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant la surexpression de *Bcl-2* et empêchant ainsi la mort programmée des cellules par apoptose. La prévalence de la t(14;18) est augmentée chez les agriculteurs exposés aux pesticides comme cela a été montré en étudiant dans cette population l'évolution clonale des cellules porteuses de cette translocation, précurseurs des cellules des lymphomes folliculaires [17]. Par ailleurs, la prévalence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée est deux fois supérieure chez des agriculteurs par rapport à celle de la

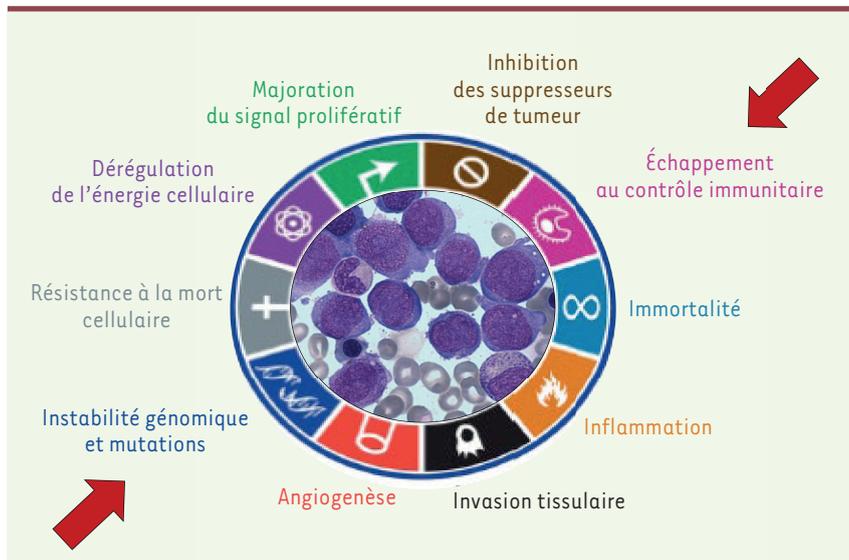
population générale [18]. Concernant les hémopathies myéloïdes, une augmentation de la fréquence des anomalies cytogénétiques défavorables a été retrouvée dans les blastes de LAM et de syndromes myélodysplasiques (SMD) des patients exposés aux pesticides [19]. Une hypothèse proposée est que les cellules souches hématopoïétiques exposées à certains pesticides pourraient acquérir prématurément des mutations dans les gènes associés à des pathologies myéloïdes, notamment des gènes impliqués dans des mécanismes d'épigénétique tels *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, mais également dans des gènes codant des protéines impliquées dans la signalisation de récepteurs de cytokines comme la tyrosine kinase *JAK2*. Cette hématoïèse clonale de signification indéterminée, appelée CHIP (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*), survient avec une fréquence accrue avec l'âge et témoigne d'une instabilité génomique par déséquilibre entre stress génotoxique et capacité à détecter et réparer les cassures d'ADN ou les erreurs de réplication. La dérégulation du système immunitaire est un autre grand mécanisme de cancérogenèse particulièrement important à explorer dans les HM dont on sait qu'elles sont favorisées par les déficits immunitaires. Il a notamment été montré que les pesticides entraînaient une dérégulation du système immunitaire avec, par exemple, une baisse du taux des immunoglobulines G (IgG) chez des agriculteurs présentant des fortes concentrations sanguines de *p,p'*-DDE [20]. Des analyses quantitatives et fonctionnelles du système immunitaire humoral et cellulaire d'agriculteurs pour lesquels les expositions aux pesticides seraient très bien documentées pourraient aider à mieux appréhender ce mécanisme de cancérogenèse.

### Discussion

Peu d'études épidémiologiques ont analysé les risques associés au travail en milieu agricole pour les différentes HM et plus particulièrement par sous-types de LNH ou leucémies, souvent en raison d'effectifs limités. La littérature documentant les risques inhérents aux divers secteurs agricoles (cultures, élevages) et aux tâches associées incluant l'ensemble des types et circonstances d'exposition directe aux pesticides (application sur cultures, animaux, en traitement de semences...) ou indirecte (contact avec les végétaux traités, matériel de traitement...) reste globalement pauvre tant en approches épidémiologique que biologique. De même, les études épidémiologiques ou biologiques en capacité d'analyser le rôle de



**Figure 1. Pesticides associés à la survenue d'hémopathies malignes d'après le centre International de recherche sur le cancer (CIRC).** Seuls les volumes des monographies référant aux évaluations les plus récentes des molécules pesticides sont ici mentionnés. DDT : DichloroDiphénylTri-chloroéthane. \*Agents classés par les monographies du CIRC, volumes 1-125 - Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'homme. Accès 1<sup>er</sup> juin 2020. <https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>; <sup>†</sup>Insecticide Resistance Action Committee. *New IRAC MoA Classification Booklet and Poster now available*, January 6, 2015. <https://irac-online.org/updated-irac-moa-classification-booklet-and-poster-now-available/>; <sup>‡</sup>Herbicide Resistance Action Committee. *HRAC Mode of Action Classification 2020 Map*. Accès 1<sup>er</sup> juin 2020. <https://hracglobal.com/tools/hrac-mode-of-action-classification-2020-map>.



**Figure 2. Principaux mécanismes potentiels de cancérogenèse** (adaptée de [15]).

ne reflètent le plus souvent que des expositions récentes, non pertinentes pour expliquer la survenue de maladies chroniques dont la survenue présente une latence de plusieurs années ou décennies.

### Conclusion

Émergent ici diverses pistes de recherche qui permettraient d'améliorer nos connaissances des liens entre les expositions agricoles et la survenue d'une HM. D'une part, l'exploration de

pesticides spécifiques sont rares comme le montre la méta-analyse la plus récente [14]. Ce constat est dû en partie au moins aux effectifs faibles de cas exposés dans la plupart des études même si des efforts importants émergent ces dernières années au travers de grandes cohortes comme celles intégrées dans AGRICOH [13] ou du consortium d'études cas-témoins Interlymph (Tableau 1). D'autre part, l'exposition professionnelle à des mélanges de pesticides au cours d'une saison de traitements et plus encore au niveau de l'ensemble d'une vie professionnelle renvoie au concept d'exposome et rend particulièrement ardu la capacité à imputer un effet particulier à une molécule spécifique. Enfin, même si les mesures de l'imprégnation biologique apportent parfois des informations utiles, elles

plus en plus précise des effets inhérents de l'utilisation de pesticides dans divers secteurs agricoles (où tâches, activités et intensité d'exposition seront prises en compte), permettrait de mieux appréhender les risques de HM en milieu agricole. D'autre part, l'approche biologique des différents mécanismes de génotoxicité, avec notamment la recherche de mutations de gènes préexistantes aux hémopathies mais également l'analyse du système immunitaire en fonction de gradients d'exposition à certaines molécules, permettraient de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents. Les autres mécanismes

de cancérogenèse restant des pistes possibles de compréhension à explorer.

Chacune des avancées de la recherche sur ce sujet doit aider à renforcer notre compréhension de la maladie cancéreuse de manière générale et être utile aux patients, en permettant des progrès dans la prévention primaire du cancer. Depuis 2019, des mesures de prévention tertiaires sont proposées aux personnes malades, au travers de la reconnaissance en maladie professionnelle des patients atteints de lymphomes malins non hodgkiniens ayant été exposés aux pesticides dans leur métier (tableau RA59<sup>1</sup>). D'autres actions de prévention pourraient découler d'évaluations post-homologation des pesticides mis sur le marché, dans le cadre de la phyto-pharmacovigilance. ♦

### Agriculture and haematological malignancies in adults: what role for occupational pesticide exposure?

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Ligue contre le Cancer (ligue nationale et comités de la Manche, de Charente-Maritime et du Doubs) pour le financement du doctorat d'A. Busson.

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Saint-Maurice (France) : Santé publique France, 2019.
2. Inserm (dir.). *Pesticides : effets sur la santé.* Expertise collective. Paris : Inserm, 2013.
3. Batista JL, Birmann BM, Epstein MM. Epidemiology of hematologic malignancies. In : Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, et al., eds. *Pathology and epidemiology of cancer.* Cham : Springer International Publishing, 2017 : 543-69.
4. Fasal E, Jackson EW, Klauber MR. Leukemia and lymphoma mortality and farm residence. *Am J Epidemiol* 1968 ; 87 : 267-74.
5. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992 ; 18 : 209-15.
6. Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009 ; 48 : 646-790.

7. Manetteje A, De Roos AJ, Boffetta P, et al. Occupation and risk of non-Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the InterLymph consortium. *Environ Health Perspect* 2016 ; 124 : 396-405.
8. Tual S, Busson A, Boulanger M, et al. Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes Control* 2019 ; 30 : 1243-50.
9. Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: results from the International Multiple Myeloma consortium. *Br J Haematol* 2016 ; 175 : 87-101.
10. Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, et al. Non-Hodgkin Lymphoma Risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One* 2014 ; 9.
11. Presutti R, Harris SA, Kachuri L, et al. Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: an analysis of the North American Pooled Project: pesticide exposures and the risk of multiple myeloma. *Int J Cancer* 2016 ; 139 : 1703-14.
12. Cocco P, Satta G, Dubois S, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the EpiLymph study. *Occup Environ Med* 2013 ; 70 : 91-8.
13. Leon ME, Schinasi LH, Lebailly P, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol* 2019 ; 48 : 1519-35.
14. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014 ; 11 : 4449-527.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.
16. Garry VF, Kelly JT, Sprafka JM, et al. Survey of health and use characterization of pesticide applicators in Minnesota. *Arch Environ Health Int J* 1994 ; 49 : 337-43.
17. Agopian J, Navarro JM, Gac AC, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 1473-83.
18. Lecluse Y, Comby E, Mariotte D, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) among farmers involved in open field farming and/or cattle breeding in France. *Leuk Lymphoma* 2016 ; 57 : 1727-30.
19. Fagioli F, Cuneo A, Piva N, et al. Distinct cytogenetic and clinicopathologic features in acute myeloid leukemia after occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Cancer* 1992 ; 70 : 77-85.
20. Cooper Glinda S, Martin Stephen A, Longnecker Matthew P, et al. Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1080-4.

<sup>1</sup> « Tableau des maladies professionnelles RA59 « Hémopathies malignes provoquées par les pesticides » - INRS. » Accès 3 juin 2020. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2059>

#### TIRÉS À PART

A. Busson

**m/s**  
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct  
les progrès et débats  
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDICINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDICINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
[www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)