

Etude de la fréquence des cancers chez les agriculteurs

Catherine Hill

Épidémiologiste

Ex Institut Gustave Roussy

Définition de l'épidémiologie

Étude de la **fréquence des maladies** dans les populations, et des **variations de cette fréquence** en fonction de divers facteurs : environnement, mode de vie, ou facteurs génétiques.

Les enquêtes épidémiologiques

Cohorte

Enquête de **cohorte prospective** : on interroge une population d'agriculteurs sur leurs expositions et on les suit pour observer leur état de santé.

Enquête de **cohorte rétrospective** : les personnes exposés ou pas à l'agent étudié sont identifiés à partir d'enregistrements existants et les données sur l'exposition et sur l'apparition de la maladie étudiée sont recueillies a posteriori.

Une cohorte prospective n'est pas nécessairement mieux qu'une cohorte rétrospective. La meilleure solution dépend du problème. Pour évaluer les risques liés aux expositions professionnelles, les cohortes rétrospectives sont parfaitement adaptées, si on peut reconstituer les expositions du passé.

Cas-témoin

Enquête **cas-témoin** : on compare les expositions antérieures de patients atteints de la maladie étudiée (les cas) et de témoins généralement appariés à chaque cas au moins sur le sexe et l'âge.

Le risque de cancer est-il plus grand chez les agriculteurs que dans la population générale ?

Travail d'un consortium international d'enquêtes de cohorte

Togawa et al. Cancer incidence in agricultural workers: Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH). Environment International 2021; 157: 1-11. PMID: 34461377

Incidence des cancers chez les agriculteurs, consortium international d'enquêtes de cohorte

Cohorte	AGRICAN	AHS	CNAP	Cohortes australiennes	KMCC	MESA	SUS
Nombre de sujets	128 101	51 165	43 834	13 134	8 432	2 177	1 899
Pays, ou Etats des Etats-Unis	France	Iowa et Caroline du Nord	Norvège	Australie	Corée de Sud	Wisconsin,	Danemark
Période d'inclusion	2005–2007	1993–1997	1969, 1979, 1989	1960 s-1980 s (exposés aux pesticide) 1996–1998 (céréaliers)	1993–2005	1991–2010	1992–1994
Suivi	Jusqu'en 2012	Jusqu'en 2012	1991-2011	1983-2002	Jusqu'en 2012	Jusqu'en 2009	Jusqu'en 2014

En France, cohorte Agrican

181 842 sujets ont été recrutés entre 2005 et 2007 en France avec les critères suivants :

- vivre dans l'une des 11 zones géographiques françaises couvertes par l'un des 16 registres généraux ou spécialisés de cancer en population générale au moment de l'inscription,**
- être âgé de plus de 18 ans et**
- avoir été assuré par la MSA pendant 3 ans ou plus.**

Ils ont été suivis jusqu'à la fin 2011

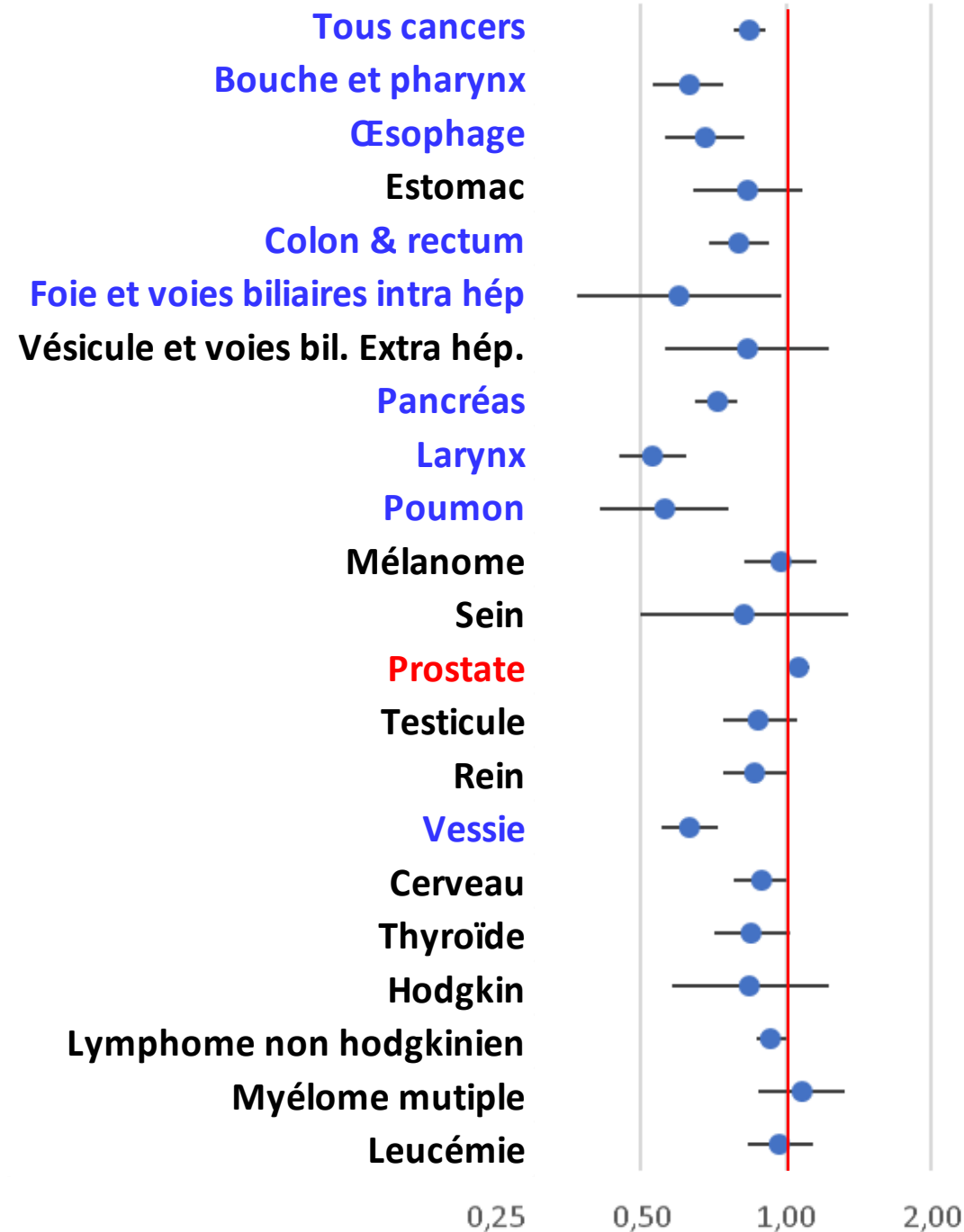
Chez les hommes

Rapport entre le nombre de cancer observé dans la population étudiée et le nombre de cancer attendu dans la population générale ● , avec son intervalle de confiance —.

Si le point ● est à gauche du trait **vertical 1**, les agriculteurs ont un risque de cancer inférieur au risque de la population générale.

Si l'intervalle de confiance est entièrement à gauche de la **verticale 1**, les agriculteurs ont un risque de cancer **significativement inférieur** au risque dans la population générale.

Le seul intervalle de confiance entièrement à droite de la **verticale 1**, correspond au cancer de la prostate : les agriculteurs ont un risque de cancer de la prostate **significativement augmenté de 6% (1%, 12%)** par rapport au risque dans la population générale.



Conclusion

Les données de huit cohortes AGRICOH de travailleurs agricoles de six pays nous ont permis de comparer l'incidence du cancer dans ces populations agricoles à l'incidence dans les populations générales correspondantes.

Les données montrent une incidence du cancer moins grande chez travailleurs agricoles que dans la population générale. La plupart des localisations de cancer ne sont pas plus fréquentes chez les agriculteurs. L'excès de risque observé pour le cancer de la prostate est compatible avec l'effet du hasard. On attend en effet un résultat significatif sur 20 par effet du hasard.

Autre question

Les agriculteurs ou épandeurs exposés au **glyphosate ont-ils un risque augmenté de lymphome non hodgkinien ?**

Glyphosate et risque de lymphome malin non hodgkinien

Les enquêtes de cohorte

Trois enquêtes de cohorte en Norvège, Etats-Unis et France.

Dans ces enquêtes, on a suivi des personnes exposées ou non au glyphosate, agriculteurs ou épandeurs, et on a enregistré les cas de lymphome non hodgkinien (on a aussi enregistré toutes les autres maladies).

Enquêtes de cohorte

Pays	Lymphomes non hodkiniens	Personnes- années	Personnes
Norvège	1 498	2 396 595	137 821
Etats-Unis	493	751 880	51 167
France	439	426 340	127 282
Total	2 430	3 574 815	316 270

Les enquêtes épidémiologiques

- Trois enquêtes de cohorte en Norvège, Etats-Unis et France. Dans ces enquêtes, on suit des personnes exposées ou non au glyphosate, agriculteurs ou épandeurs, et on enregistre les cas de lymphome non hodgkinien.
- **Sept publications d'enquêtes cas-témoin dans divers pays. Dans ces enquêtes on compare l'exposition au glyphosate de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à l'exposition de témoins.**

Enquêtes cas-témoin

Référence	Pays	Lymphomes non hodgkiniens	Témoins
		Exposés/N	Exposés/N
Cocco et al. 2013	Europe	4 ^a /1 206	2/2 462
De Roos et al. 2003	Etats-Unis	36/ 650	61/1 933
Eriksson et al. 2008	Suède	29/ 910	18/1 016
Hardell et al. 2002	Suède	8/ 515 ^b	8/1 141
McDuffie et al. 2001	Canada	51/ 517	133/1 506
Meloni et al. 2021	Italie	14/ 867	15/ 774
Orsi et al. 2009	France	12/ 244	24/ 436
Total		154/4 909	261/9 268
^a Lymphome B	^b Inclus 111 leucémies à tricholeucocytes		

Ces enquêtes ont fait l'objet d'une série de méta-analyses et de revues par divers auteurs : chercheurs indépendants, chercheurs affiliés aux fabricants de glyphosate, ou militants écologistes.

Dans certaines enquêtes, les différents auteurs de méta-analyses ou revues ont sélectionnés des résultats différents.

Risques relatifs utilisés dans les différentes méta-analyses et revues des enquêtes épidémiologiques, et résultat de leurs synthèses : méta-risque relatif et IC95%

En rouge, risques significativement augmentés, en gris différents résultats utilisés

Enquêtes	Pays	Méta-analyses				Revues	
		Zhang 2019	Donato 2020	Boffetta 2021	Kabat 2021	Weisenburger 2021	Acquavella 2023
Cas-témoin							
Cocco et al. 2013	Europe		3,10 ^a	3,10 ^a		3,10 ^a	3,1 ^a
DeRoos et al.	Etats-Unis	2,1 ^b	1,6	^c	^c	2,1 ^b	2,1 & 1,6
Eriksson et al.	Suède	2,36 ^d	1,51 ^b	1,51 ^b	1,51 ^b	3,04 ^e	2,0 1,5 ^b
Hardell et al.	Suède	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,9 ^b
McDuffie et al.	Canada	2,12 ^f	1,20	^c	^c	2,12 ^f	1,2 2,1 ^f
Meloni et al.	Italie						1,4
Orsi et al. 2009	France	1,0	1,00	1,00	1,00	1,00	1
Méta-analyse de deux de ces enquêtes							
Pahwa et al.	Etats-Unis, Canada			1,13	1,13		
Cohorte							
DeRoos et al.	Etats-Unis					1,1	
Andreotti et al.		1,12 ^g			0,87		0,9 ^{bh}
Méta-analyse							
Leon et al. 2019	Etats-Unis, France, Norvège		0,95	0,95			1,0 ^b
Meta-Relative Risk		1,41	1,03	1,05	1,05	Non disponible	Non disponible

^a Lymphome B ^b Ajusté sur autres pesticides ^c Inclus dans Pahwa et al. ^d Exposés plus de 10 jours

^e Inclus les leucémies à tricholeucocytes ^f Exposés plus de 2 jours par an ^g Latence de 20 ans

^h Dernier quartile

Conclusion des méta-analyses et revues par leurs auteurs

	Méta-analyses				Revue	
	Zhang 2019	Donato 2020	Boffetta 2021	Kabat 2021	Weisenburger 2021	Acquavella 2023
Méta-Risque Relatif (IC95%)	1,41 (1,13-1,75)	1,03 (0,86-1,21)	1,05 (0,90-1,24)	1,05 (0,87-1,28)	NA	NA
Conclusion	Le lien entre exposition à un herbicide à base de glyphosate et risque accru de lymphome non hodgkinien est convaincant	Pas de preuve d'une augmentation du risque chez les personnes exposées professionnellement au glyphosate	Pas d'association entre exposition au glyphosate et risque de lymphome non hodgkinien	Les données de la cohorte US, qui ne montrent pas d'augmentation de risque apportent l'information la plus fiable	Le glyphosate et les préparations à base de glyphosate sont une cause de lymphome non hodgkinien chez l'homme	La dose de glyphosate dans les utilisations agricoles est plusieurs ordres de grandeur inférieure aux doses considérées par les agences réglementaires comme sans risque

La conclusion de la synthèse des enquêtes épidémiologiques dépend

- **Des risques tirés de chaque enquête. Ces risques dépendent de la prise en compte de l'exposition aux autres pesticides, de l'intensité de l'exposition, et de la nature du risque étudié : tout lymphome non hodgkinien, limité au lymphome B, ou étendu à la leucémie à tricholeucocytes.**
- **De l'importance relative accordée aux enquêtes cas-témoin par rapport aux enquêtes de cohorte. Dans les enquêtes cas-témoin, on ne peut jamais être certains que les témoins se souviennent de leurs expositions passées avec la même intensité que les patients atteints de lymphome non hodgkinien.**

Risques relatifs utilisés dans les différentes méta-analyses et revues des enquêtes épidémiologiques, et résultat de leurs synthèses : méta-risque relatif et IC95%

En rouge, risques significativement augmentés, en gris différents résultats utilisés

Enquêtes	Pays	Méta-analyses				Revues	
		Zhang 2019	Donato 2020	Boffetta 2021	Kabat 2021	Weisenburger 2021	Acquavella 2023
Cas-témoin							
Cocco et al. 2013	Europe		3,10 ^a	3,10 ^a		3,10 ^a	3,1 ^a
DeRoos et al.	Etats-Unis	2,1 ^b	1,6	^c	^c	2,1 ^b	2,1 & 1,6
Eriksson et al.	Suède	2,36 ^d	1,51 ^b	1,51 ^b	1,51 ^b	3,04 ^e	2,0 1,5 ^b
Hardell et al.	Suède	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,9 ^b
McDuffie et al.	Canada	2,12 ^f	1,20	^c	^c	2,12 ^f	1,2 2,1 ^f
Meloni et al.	Italie						1,4
Orsi et al. 2009	France	1,0	1,00	1,00	1,00	1,00	1
Méta-analyse de deux de ces enquêtes							
Pahwa et al.	Etats-Unis, Canada			1,13	1,13		
Cohorte							
DeRoos et al.	Etats-Unis					1,1	
Andreotti et al.		1,12 ^g			0,87		0,9 ^{bh}
Méta-analyse							
Leon et al. 2019	Etats-Unis, France, Norvège		0,95	0,95			1,0 ^b
Meta-Relative Risk		1,41	1,03	1,05	1,05	Non disponible	Non disponible

^a Lymphome B ^b Ajusté sur autres pesticides ^c Inclus dans Pahwa et al. ^d Exposés plus de 10 jours

^e Inclus les leucémies à tricholeucocytes ^f Exposés plus de 2 jours par an ^g Latence de 20 ans

^h Dernier quartile

Le résultat le plus robuste est celui de la méta-analyse des enquêtes de cohorte.

**Cette méta-analyse ne montre pas d'excès de risque de lymphome non hodgkinien :
le risque relatif est 0,95 avec un intervalle de confiance (0,77 à 1,18)**

Estimation des risques de cancer associés à l'exposition à trois pesticides

Si on connaît la proportion de la population exposée à un pesticide et l'augmentation d'un risque associé à cette exposition, on peut estimer la fraction des cas attribuable à l'exposition.

Ainsi pour l'année 2015, en France, on peut attribuer aux expositions professionnelles

- au **diazinon** 64 cancers du poumon et 20 lymphomes non hodgkinien,
- au **malathion** 16 cancers de la prostate et 28 lymphomes non hodgkinien
- au **lindane** 28 lymphomes non hodgkinien

Source: Marant-Micallef et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2019; 222 (1): 22-29.

Merci