

# 4

## Lymphomes non-hodgkiniens

Les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. D'un point de vue clinique, ces affections s'expriment par le développement de tumeurs au sein du tissu lymphoïde, notamment les ganglions lymphatiques. En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur distribution anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe et ont une expression clinique très hétérogène. Il n'existe donc pas de présentation clinique type ou spécifique.

### Classification

La classification des lymphomes est très complexe et évolue constamment suivant l'état des connaissances. Plusieurs systèmes de classifications existent et parmi eux citons la classification européenne-américaine (REAL) (Harris et coll., 1994) dont s'inspire largement la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé en vigueur actualisée en 2008 (Swerdlow et coll., 2008). Cette dernière ne regroupe plus, à la différence de la classification REAL, les lymphomes selon leur grade de malignité mais les classe sur la base de critères cytologiques (grandes ou petites cellules), histologiques (nodulaires ou diffus), immunophénotypiques (selon les marqueurs antigéniques de surface), cytogénétiques et moléculaires (Drouet et coll., 2010). Dans cette dernière classification, les LNH sont répartis en entités clinico-biologiques de pronostic très différent. De manière très simplifiée, les LNH sont répertoriés en lymphomes à cellules B ou T selon leur type histologique. Les types les plus fréquents étant le lymphome diffus de type B à larges cellules (30-40 % des lymphomes dans les pays occidentaux) et les lymphomes folliculaires (20-30 %) (Jaffe et coll., 2001). L'agressivité clinique des LNH est corrélée au diagnostic histologique. Pour les LNH agressifs, la forme histologique la plus fréquente est le lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 % des formes agressives) alors que pour les LNH indolents c'est le lymphome folliculaire de type B (environ 80 % des formes indolentes) (Alexander et coll., 2007). Très souvent les systèmes de classification n'ont pas été utilisés dans les études épidémiologiques bien que des types spécifiques de LNH aient été étudiés dans certaines études.

## Critères de diagnostic

Fondamentalement, le diagnostic de lymphome est fondé sur la mise en évidence d'une prolifération de cellules désorganisant l'architecture normale du tissu lymphoïde concerné et/ou infiltrant des tissus non lymphoïdes. Leur détection sur la base de l'aspect morphologique, lors des stades initiaux, est problématique car tout lymphocyte normal peut engager un processus de dédifférenciation, prolifération et différenciation au cours d'une réponse immune physiologique. Ainsi, le diagnostic peut être évoqué à partir d'un examen cytologique du sang, de la moelle osseuse, d'un liquide d'épanchement ou d'une aspiration de suc ganglionnaire mais il doit être confirmé sur un matériel biopsique d'un tissu infiltré.

Le diagnostic est généralement posé suite à la découverte d'adénopathies souvent multiples qui peuvent siéger dans toutes les aires ganglionnaires avec une prédominance au niveau cervical et axillaire. Les atteintes extra-ganglionnaires sont fréquentes et peuvent concerner tous les tissus avec une prédilection particulière pour la moelle, la rate, le tube digestif, la sphère ORL, la peau, le poumon, le foie, la plèvre, l'os, les reins, le système nerveux central. Les localisations préférentielles extra-ganglionnaires sont dépendantes du type histologique du LNH. Le diagnostic de LNH est donc essentiellement histologique et repose sur des prélèvements biopsiques (ganglionnaire et/ou tissulaire) (Drouet et coll., 2010).

## Incidence et mortalité

### Données d'incidence et de mortalité en France en population générale

Les données épidémiologiques françaises d'incidence sont estimées (depuis 1980) au niveau national à partir de registres départementaux qui couvrent environ 20 % de la population. Les données de mortalité sont issues du fichier national (CepiDC) qui reprend les données de mortalité, disponibles au niveau national depuis 1950.

En France, avec près de 12 000 nouveaux cas par an (11 631 estimés en 2011 dont 54,9 % chez l'homme), les LNH représentent un peu plus de 3 % de l'ensemble des cancers incidents, et se situent, par leur fréquence, au 7<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 5<sup>e</sup> chez la femme. En 2005, l'incidence standardisée à l'âge de la population mondiale était de 12,1 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 8,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme avec un *sex-ratio* de 1,2. L'incidence qui présentait une forte augmentation entre 1980 et 2005 (taux annuels moyens d'évolution de 2,7 % chez les hommes et de 2,9 % chez les femmes) stagne sur la période 2000-2005, de manière plus tangible chez les hommes, et liée à une contribution plus importante

des cohortes jeunes. Cette stagnation pourrait traduire une diminution de prévalence d'exposition à des facteurs de risque pour les cohortes plus jeunes (Monnereau et coll., 2008). L'incidence des LNH augmente avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 65 ans (même si certains types de LNH se manifestent plus spécifiquement chez des sujets plus jeunes) (Drouet et coll., 2010).

Des projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en 2011<sup>25</sup> ont été publiées récemment (Inca, 2011). Elles s'appuient sur la modélisation statistique des données observées d'incidence provenant des registres sur la période 1975-2006 et sur les données de mortalité observées jusqu'en 2008 (tableau 4.1).

**Tableau 4.1 : Projection pour l'année 2011 de l'incidence du LNH et de la mortalité en France (d'après Inca, 2011)**

	Incidence			Mortalité		
	Effectifs	Taux d'incidence	Rang	Effectifs	Taux de mortalité	Rang
Homme	6 381	12,5	7	1 991	3,1	8
Femme	5 250	8,3	5	1 684	1,7	6

Taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

D'après les projections 2011, les décès dus aux LNH sont estimés à 3 675, avec une surmortalité masculine de 1,13. Les LNH représentent 2,4 et 2,7 % de l'ensemble des décès par cancers respectivement chez l'homme et chez la femme avec des taux de mortalité standardisés de 3,1 et de 1,7 (pour 100 000 personnes-année). L'évolution de la mortalité suit la même tendance que celle de l'incidence mais la précède dans le temps : après une augmentation jusqu'aux environs de 1995 (Monnereau et coll., 2008), la mortalité par LNH diminue de 1,6 % par an chez l'homme et de 2,2 % par an chez la femme (Hill et coll., 2009). Cette diminution est probablement due aux progrès thérapeutiques (Monnereau et coll., 2008). La comparaison des évolutions de la mortalité et de l'incidence entre 1980 et 2005 montre une stabilité de l'incidence des LNH dans les années récentes et une diminution de la mortalité tant chez les hommes que chez les femmes (Hill et coll., 2009).

Rappelons que les LNH représentent un groupe de pathologies très hétérogènes dont chaque entité possède une étiologie et une épidémiologie propre. L'interprétation des tendances évolutives récentes de mortalité et d'incidence de ces lymphomes peut, en outre, être compliquée par l'évolution des

25. <http://www.invs.sante.fr/Dossier-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite>

classifications (la dernière classification de l'OMS intégrant les codes des lymphomes lymphoblastiques et des leucémies prolymphocytaires), par une meilleure détection possible de la maladie ou par l'amélioration de la qualité de l'enregistrement des cas (Monnereau et coll., 2008).

### **Fréquences de la pathologie au niveau mondial : variations spatio-temporelles**

Au niveau mondial, les LNH représentent la dixième pathologie maligne. Selon les données Globocan<sup>26</sup> 2008 portant sur 20 régions du monde, les taux d'incidence de LNH pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge et sur la population mondiale, sont estimés à 5,1 pour les deux sexes, 6,1 pour les hommes et 4,2 pour les femmes, ce qui représente respectivement 2,8 % ; 3,0 % et 2,6 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer estimés (Ferlay et coll., 2010a). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions du monde les plus développées (Amérique du nord, Australie, Nouvelle-Zélande et Europe), avec une estimation du nombre de nouveaux cas de 95 000 hommes et 64 000 femmes contre 37 000 hommes et 33 000 femmes dans les régions en voie de développement (Globocan, 2008) ; les taux les plus faibles ont été rapportés pour les Caraïbes et l'Europe centrale et de l'est (Globocan, 2008). Les estimations de 2008 les placent au 10<sup>e</sup> rang dans les 40 pays européens étudiés (Ferlay et coll., 2010b).

La répartition géographique des différents types de LNH est très variable : on note la prédominance des lymphomes folliculaires et diffus à grandes cellules B dans les pays occidentaux, des lymphomes T souvent agressifs en Asie et des lymphomes de Burkitt en Afrique (Müller et coll., 2005).

En 2008, le nombre de décès par LNH au niveau mondial a été estimé à 191 000 (109 000 hommes et 81 000 femmes), soit environ 2,5 % de l'ensemble des mortalités dues à des cancers. Les taux de mortalité dus aux LNH pour 100 000 habitants, standardisés sur l'âge et sur la population mondiale, sont estimés à 2,7 pour les deux sexes, 3,3 pour les hommes et 2,1 pour les femmes (Ferlay et coll., 2010a). L'estimation du nombre de décès dans les régions les plus développées étant 37 000 hommes et 33 000 femmes contre 71 000 hommes et 48 000 femmes dans les régions en voie de développement (Ferlay et coll., 2010a).

Durant les années 1970 et 1980, l'incidence mondiale des LNH s'est accrue de façon constante avec une augmentation annuelle du taux d'incidence d'environ 3-4 % aux États-Unis, ce qui correspond pratiquement à un doublement des taux. Cette augmentation concernait toutes les tranches d'âge excepté les moins de 15 ans et apparaissait surtout parmi la population la plus âgée,

et plus rapidement dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Cette augmentation était plus élevée chez les hommes que chez les femmes, chez les caucasiens que chez les afro-américains, le rythme d'accroissement de ces taux d'incidence parmi ces quatre groupes étant sensiblement identique (Reyes, 2001 ; Müller et coll., 2005). Depuis les années 1990, le taux d'incidence stagne aussi bien aux États-Unis qu'en Europe (Alexander et coll., 2007).

De la même manière que l'incidence, les taux de mortalité ont augmenté jusqu'au début des années 1990. Selon les données de l'OMS couvrant la période 1990-2006 pour 11 pays de différentes parties du monde, les taux de mortalité ont diminué pour 10 pays depuis la deuxième moitié des années 1990, à l'exception de la Russie qui avec le taux le plus faible montre une augmentation durant les dernières années (Saika et Zhang, 2011). Cette diminution est plus marquée pour les États-Unis et l'Australie qui présentaient les taux les plus élevés : ceux-ci se rapprochent de ceux observés en Europe. Les taux les plus élevés en Europe ont été observés pour le Royaume-Uni et les plus faibles pour l'Espagne et l'Allemagne (Saika et Zhang, 2011). Entre 2000 et 2004, la survie des patients atteints de LNH augmente entre 37 % et 62 % parmi les pays européens. L'augmentation des taux observés jusqu'au milieu des années 1990 peut partiellement être attribuée à l'épidémie de VIH et aux LNH associés au Sida. Cependant ces infections virales à elles seules, comme un meilleur diagnostic des LNH et de nouvelles définitions qui auraient favorisé l'inclusion de davantage de cas, ne peuvent expliquer l'ampleur de cette augmentation (pour revue voir Alexander et coll., 2007). Bien qu'aucun facteur spécifique n'ait pu être identifié, certains auteurs considèrent que d'importants changements dans l'exposition à des facteurs de risque peuvent avoir contribué aux augmentations observées (Liu et coll., 2003).

## Étiologie, facteurs de risque connus

L'étiologie des LNH reste largement méconnue. Si un certain nombre de facteurs de risque ont été établis (certains spécifiques de types particuliers de LNH), ils ne comptent que pour une faible proportion du nombre total de cas. Parmi eux, citons certaines infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, le virus du lymphome humain à cellules T de type 1, le virus Epstein-Barr (virus de herpès responsable d'environ 8 % des décès) (Hill et coll., 2009), le virus de l'hépatite C, des infections bactériennes (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*) ainsi que l'affaiblissement du système immunitaire (immunosuppression résultant d'une infection virale, prise de médicaments immunosuppresseurs, maladies auto-immunes ou encore troubles héréditaires). Ces dernières dizaines d'années, les recherches sur l'étiologie du LNH se sont davantage orientées vers des expositions à des agents de l'environnement (exposition à des radiations ionisantes ou aux UV), à des agents chimiques résultant d'expositions professionnelles (solvants, benzène,

pesticides...) ou autres (colorants pour cheveux), mais les résultats de ces études sont souvent contradictoires. Un nombre plus limité d'études ont porté sur les habitudes alimentaires, les facteurs familiaux et les polymorphismes génétiques (revues dans Müller et coll., 2005, Eriksson et coll., 2008 ; et Alexander et coll., 2007).

Les pesticides ont été suggérés comme facteurs de risque pour les LNH à partir de résultats d'études menées sur des agriculteurs, des applicateurs de pesticides, des travailleurs en industrie de synthèse des pesticides, des travailleurs sur des sites de production chimique et des vétérans militaires ayant servi au Vietnam. Une synthèse de ces données fait l'objet des paragraphes suivants.

## **Exposition professionnelle aux pesticides et lymphomes non-hodgkiniens**

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et lymphomes non-hodgkiniens sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. L'analyse de ces données est structurée de la façon suivante : une première partie fait la synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet, suivie d'une présentation des résultats de la grande cohorte prospective américaine (*l'Agricultural Health Study*) et enfin sont présentés des résultats obtenus par familles chimiques à partir des études de cohortes et des études cas-témoins.

### **Méta-analyses**

Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées (tableau 4.II) (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1997 ; Khuder et coll., 1998 ; Acquavella et coll., 1998 ; Boffetta et de Vocht, 2007 ; Mehri et coll., 2007 ; Jones et coll., 2009). Parmi elles, trois portaient spécifiquement sur les LNH, une sur les cancers hématopoïétiques et trois sur l'ensemble des cancers. Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses varie de 6 à 47, publiées entre 1980 et 2005 (tableau 4.II). Selon les activités professionnelles considérées, cinq des sept méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur agricole, une concerne l'exposition de travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) et une se rapporte à l'exposition professionnelle dans le secteur agricole et non-agricole (Mehri et coll., 2007).

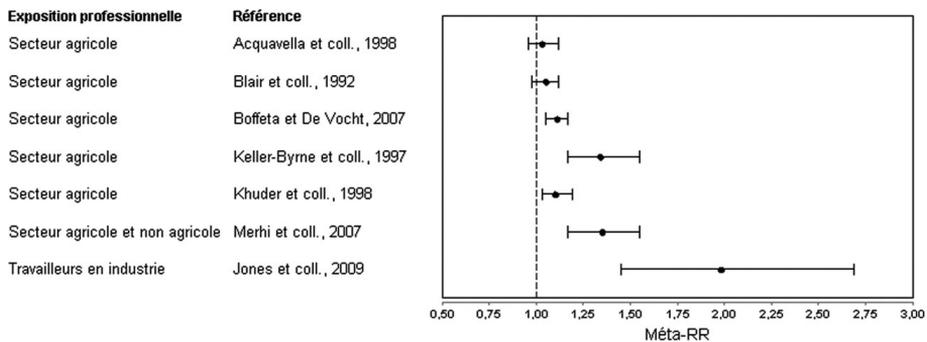
Globalement, les 5 méta-analyses portant sur le secteur professionnel agricole soulignent un excès de risque de survenue de LNH allant de 3 % à 34 % dans ces populations comparé à la population générale. Cette augmentation atteint un seuil de significativité statistique dans 3 méta-analyses

(Keller-Byrne et coll., 1997 ; Khuder et coll., 1998 ; Boffetta et de Vocht, 2007). L'absence de résultat statistiquement significatif dans celles de Blair et coll. (1992) et d'Acquavella et coll. (1998) pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques, et plus particulièrement par la non-inclusion des études épidémiologiques ciblant une seule pathologie dans une même activité professionnelle. De plus, Boffetta et de Vocht (2007) de même que Khuder et coll. (1998) ont inclus dans leurs méta-analyses des études plus récentes (tableau 4.II). Il faut signaler que les résultats de ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendants : deux d'entre elles (Acquavella et coll., 1998 et Boffetta et de Vocht, 2007) sont des réactualisations (mises à jour) d'autres méta-analyses (de Blair et coll., 1992 et de Khuder et coll., 1998, respectivement). Par ailleurs, un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

La plus forte augmentation significative du risque a été observée pour les travailleurs en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009) avec un excès de risque de survenue de LNH de 98 %.

Dans leur méta-analyse combinant à la fois des expositions agricoles et non-agricoles, Mehri et coll. (2007) ont rapporté une valeur d'excès de risque de 35 % par rapport à la population générale.

La plupart des auteurs des 7 méta-analyses ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques dont ils ont recherché des causes possibles en réalisant des stratifications pour plusieurs facteurs (type d'enquête épidémiologique, localisation géographique, sexe, type d'activité professionnelle, classe de pesticide) (figure 4.1).



**Figure 4.1 : Résultats des méta-analyses sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les lymphomes non-hodgkiniens (méta-RR et intervalle de confiance)**

Dans deux méta-analyses dans lesquelles les études ont été regroupées selon le type d'enquête épidémiologique, une augmentation statistiquement

significative du risque a été mise en évidence uniquement dans les études cas-témoins, aucune augmentation n'apparaît dans les études de cohorte (Acquavella et coll., 1998 ; Khuder et coll., 1998). Trois autres méta-analyses incluant exclusivement (Mehri et coll., 2007) ou presque exclusivement (Keller-Byrne et coll., 1997 ; Boffetta et de Vocht, 2007) des études cas-témoins, montrent également une augmentation significative du risque. En revanche, les résultats de Jones et coll. (2009), n'incluant que des études de cohortes, montrent une augmentation statistiquement significative du risque observé (1,98 ; IC 95 % [1,45-2,65]). Ces différences pourraient être dues à la population concernée : l'analyse de Jones et coll. (2009) porte sur des travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques alors que celles d'Acquavella et coll. (1998) et de Khuder et coll. (1998) concernent une exposition professionnelle dans le secteur agricole.

Un excès de risque a été rapporté quel que soit l'origine géographique des populations (États-Unis, Europe, autres) mais le seuil de significativité statistique n'a été atteint que pour les États-Unis (Khuder et coll., 1998). Les résultats de la méta-analyse de Keller-Byrne et coll. (1997) combinant uniquement des études du centre des États-Unis confirment cette observation.

Seuls Khuder et coll. (1998) ont effectué une méta-analyse des études réalisées chez les femmes (n=11), celle-ci ne révèle pas d'augmentation du risque (méta-RR=0,93 ; IC 95 % [0,82-1,06]).

Dans le secteur professionnel agricole, Boffetta et de Vocht (2007) ont distingué les éleveurs des cultivateurs. D'après leurs résultats, les éleveurs seraient davantage concernés par une augmentation (statistiquement significative) du risque de LNH (et plus particulièrement de la forme SLL (*small lymphocytic lymphoma*) ; métaRR=5,81 ; IC 95 % [2,01-16,8]) que les cultivateurs pour lesquels une augmentation n'a pas été mise en évidence. Ces résultats peuvent soulever l'hypothèse d'une origine virale du LNH chez les éleveurs, bien que ceux-ci soient exposés aux pesticides, et en particulier aux insecticides avec des modalités d'exposition particulières (bains contenant des insecticides).

Ces derniers auteurs ont également stratifié les données pour l'ensemble des agriculteurs selon les types de LNH. Un risque plus élevé a été observé pour les *small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia* (métaRR=5,0 ; IC 95 % [2,9-8,8]) que pour les lymphomes de type folliculaire (métaRR=1,3 ; IC 95 % [0,8-2,0]) et les lymphomes diffus (métaRR=1,2 ; IC 95 % [0,8-1,7]).

Concernant les pesticides potentiellement impliqués, peu de données sont disponibles dans les méta-analyses. Deux d'entre elles (Khuder et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009) en combinant les données pour une classe de pesticides, les phénoxyherbicides, ont rapporté une augmentation statistiquement significative du risque. Cet excès de risque en secteur professionnel agricole (Khuder et coll., 1998) a pu être confirmé grâce aux données rapportées dans l'étude

de Pearce et McLean (2005). À partir de ces données, une quantification du risque a montré une augmentation statistiquement significative de celui-ci quand toutes les études (N=15, publiées entre 1981 et 2001) sont combinées (méta-RR=1,68 ; IC 95 % [1,34-2,10]), de même que pour le regroupement limité aux études cas-témoins (méta-RR=1,74 ; IC 95 % [1,36-2,23] ; N=13) ; la combinaison des études de cohortes montrant une augmentation non statistiquement significative du risque (méta-RR=1,33 ; IC 95 % [0,97-1,83] ; N=2) (Van Maele-Fabry ; données non publiées) vraisemblablement en raison du faible nombre de cohortes disponible.

En résumé, les 7 méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de LNH ont globalement rapporté une augmentation significative du risque pour cinq d'entre-elles. Une seule classe de pesticides, les phénoxyherbicides, a fait l'objet d'investigations dans deux méta-analyses. Elles ont mis en évidence une association significative avec le développement de LNH.

### **Cohortes *Agricultural Health Study* et Agrican**

Deux cohortes prospectives se sont intéressées aux effets potentiels de l'exposition aux pesticides sur la santé des applicateurs de pesticides et de leurs conjoints. *L'Agricultural Health Study* est une cohorte américaine mise en place dans l'Iowa et la Caroline du Nord depuis 1993. *L'Agricultural Health Study* documente l'impact de pesticides spécifiques (substance active) en tenant compte des facteurs de risques spécifiques. Cette grande cohorte comporte néanmoins un certain nombre de limites :

- les 50 pesticides principaux analysés (voir liste en annexe 3) sont essentiellement des insecticides (n=21) ou des herbicides (n=18) reflétant les spécificités agricoles des deux États inclus (Iowa et Caroline du Nord) dévolus largement aux grandes cultures et aux élevages ;
- les personnes exposées aux pesticides sont essentiellement des hommes agriculteurs blancs dont les tâches majeures associées à l'exposition sont les traitements sans prise en compte des contacts indirects avec les substances (notamment contacts lors de tâches de ré-entrée dans les cultures très fréquentes en maraîchage, arboriculture et viticulture) ;
- l'identification des pesticides utilisés se fait uniquement sur le déclaratif des personnes interrogées à qui sont proposées les noms des matières actives avec un exemple indicatif d'un nom de spécialité commerciale. En France, la cohorte Agrican a débuté en 2005 sur 180 000 personnes affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA) dans 12 départements de France métropolitaine. Une synthèse des résultats concernant les LNH, obtenus suite à une exposition aux pesticides pris dans leur ensemble, est présentée ci-dessous. Les données plus détaillées sont présentées dans les parties par familles chimiques ou par substances actives.

### *Agricultural Health Study*

L'incidence des LNH observée chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides, les applicateurs professionnels et chez leurs conjoints potentiellement exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale. À part pour les conjoints, les valeurs observées lors de la dernière réévaluation (Koutros et coll., 2010) incluant les données jusqu'au 31 décembre 2006 sont même légèrement inférieures à celles rapportées par Alavanja et coll. (2005) incluant les données observées jusqu'en décembre 2002. Bien que, d'une manière générale, les cancers lympho-hématopoïétiques soient moins fréquents chez les conjoints que chez les applicateurs, une augmentation statistiquement significative d'un certain type de lymphomes (de la zone marginale) a été observée parmi les conjoints des applicateurs issus de l'Iowa (SIR=2,34 ; IC 95 % [1,21-4,09]) mais pas de Caroline du Nord. Il se pourrait que cette augmentation soit due à des infections liées à des expositions aux animaux de ferme (les exploitants agricoles dans l'Iowa élèvent davantage de bétail qu'en Caroline du Nord). Signalons également que ce type de lymphome a été associé à une exposition aux pesticides dans une autre étude (Fagioli et coll., 1994).

Sachant qu'un déficit était observé dans l'*Agricultural Health Study* pour l'ensemble des cancers, Koutros et coll. (2010) ont voulu tenir compte de ce facteur en calculant des ratios d'incidence standardisés (SIR) relatifs (rSIR) en divisant la valeur observée pour un site déterminé par celle observée pour l'ensemble des cancers moins celle de ce site. En procédant de la sorte, les exploitants agricoles applicateurs présentent un excès de risque significatif de survenue de LNH de 17 % et leurs conjoints de 38 %. Une augmentation statistiquement significative du risque est également apparue pour d'autres formes de LNH (tableau 4.III). Les résultats suggèrent que le risque serait limité aux lymphomes impliquant des cellules B, une augmentation du risque étant observée aussi bien chez les exploitants agricoles applicateurs que chez leurs conjoints.

Les taux de mortalité dus aux LNH observés au sein de l'AHS jusqu'en 2007 diffèrent entre les applicateurs de pesticides et leurs conjoints : une diminution du risque a été observée chez les applicateurs alors qu'on assiste à une légère augmentation chez les conjoints mais dans les deux cas, ces variations ne sont pas statistiquement significatives. Les valeurs de mortalité rapportées à la mortalité toutes causes ont montré une augmentation statistiquement significative des décès par cancers par rapport aux autres causes ainsi qu'une augmentation significative des mortalités dues au LNH aussi bien chez les applicateurs que chez les conjoints (Waggoner et coll., 2011).

**Tableau 4.III : Incidences des différentes formes de LNH dans l'Agricultural Health Study**

Référence	LNH	Applicateurs exploitants agricoles	Applicateurs professionnels	Conjoints des applicateurs exploitants agricoles
<b>Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]</b>				
Alavanja et coll., 2005	Tous	1,02 [0,84-1,22]	0,96 [0,35-2,10]	0,88 [0,64-1,19]
Koutros et coll., 2010	Tous	0,99 [0,86-1,14]	0,82 [0,38-1,56]	0,99 [0,79-1,22]
	B-cell	1,03 [0,88-1,20]	0,86 [0,37-1,69]	1,06 [0,83-1,32]
	DLBCL	1,08 [0,85-1,36]	-	1,07 [0,73-1,51]
	LF	1,02 [0,73-1,38]	-	0,99 [0,62-1,48]
	LLC/SLL/LCM	1,28 [0,89-1,79]	-	-
	LZM	0,84 [0,40-1,54]	-	1,77 [0,94-3,03]
	T-cell	0,83 [0,43-1,45]	-	-
	LNH, NOS	0,79 [0,44-1,30]	-	-
<b>Ratio d'incidence standardisé relatif (RSIR) [IC 95 %]</b>				
Koutros et coll., 2010	Tous	<b>1,17 [1,01-1,35]</b>	NR	<b>1,38 [1,11-1,72]</b>
	B-cell	<b>1,22 [1,04-1,42]</b>	NR	<b>1,47 [1,17-1,85]</b>
	DLBCL	<b>1,27 [1,01-1,60]</b>	NR	<b>1,48 [1,05-2,10]</b>
	LF	1,20 [0,88-1,62]	NR	1,36 [0,90-2,05]
	LLC/SLL/LCM	<b>1,51 [1,08-2,12]</b>	NR	-
	LZM	0,99 [0,53-1,83]	NR	<b>2,45 [1,42-4,23]</b>
	T-cell	0,97 [0,55-1,71]	NR	-
	LNH, NOS	0,92 [0,56-1,53]	NR	-
<b>Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]</b>				
Référence	LNH	Applicateurs (tous) : données combinées		Conjoints de tous les applicateurs
Waggoner et coll. 2011	Tous	0,84 [0,67-1,03]		1,1 [0,80-1,50]
<b>Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]</b>				
Waggoner et coll. 2011	Tous	<b>1,57 [1,27-1,93]</b>		<b>2,15 [1,58-2,93]</b>

DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; LLC/SLL/LCM : leucémie lymphoïde chronique/*small lymphocytic lymphoma*/lymphome à cellules du manteau ; LZM : lymphome de la zone marginale ; NOS : *non otherwise specified* ; - : moins de 5 cas rapportés ; NR : données non rapportées

### Agrican

La cohorte Agrican est encore trop récente pour permettre de disposer de données suffisantes pour chaque type de cancer lympho-hématopoïétique. Les

premiers résultats de l'enquête Agrican (juin 2011) ont montré une diminution des décès par « cancer du sang » de 11 % chez les hommes de la cohorte par rapport à la population générale et une augmentation de 2 % chez les femmes. Ces données ne sont pas significativement différentes de celles observées dans la population générale.

En résumé, les données disponibles de la cohorte AHS montre que ni l'incidence des LNH ni la mortalité, observées chez les applicateurs exploitants agricoles, professionnels et chez leurs conjoints exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est statistiquement différente de celle de la population générale. Quand ces valeurs sont exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour plusieurs formes de LNH.

## **Exposition à des familles chimiques ou substances actives de pesticides**

Dans cette partie, l'analyse porte sur les publications ayant fait mention d'une famille de pesticides ou d'un pesticide bien spécifique. Les résultats des études portant sur l'impact possible des pesticides sur les LNH au sein de la population générale ne seront présentés que pour les organochlorés.

### **Organochlorés**

Un nombre important d'études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés (aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, toxaphène...) et LNH (tableau 4.IV).

#### ***Études de cohortes***

Plusieurs cohortes de travailleurs dans des industries dont cinq sont situées aux États-Unis (production de chlordane, heptachlore, endrine, aldrine, dieldrine, DDT), une aux Pays-Bas (production d'aldrine, dieldrine, endrine) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés) ont été suivies. Aucune des dernières mises à jour n'a rapporté de cas de LNH (Wong et coll., 1984 ; Amoateng-Adjepong et coll., 1995 ; Rapiti et coll., 1997 ; Van Amelsvoort et coll., 2009).

98 La relation entre l'incidence de cancers et l'utilisation de pesticides organochlorés par des applicateurs de pesticides dans la cohorte prospective AHS a

été étudiée par Purdue et ses collaborateurs en 2007 (Purdue et coll., 2007). En exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie, pondérée par l'intensité de l'exposition (IWLD), l'utilisation d'organochlorés dans leur ensemble, a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH. Quand l'analyse est réalisée par organochloré (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlore, lindane, toxaphène), une augmentation du risque de LNH a été observée uniquement pour le lindane : une augmentation statistiquement significative de l'incidence des LNH a été observée chez les agriculteurs pour la catégorie d'exposition la plus élevée (tertile le plus élevé) (RR=2,60 ; IC 95 % [1,10-6,40]) suite à une exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition (IWLD), avec l'existence d'une tendance exposition-réponse significative (*trend*). Quand l'exposition est exprimée en nombre de jours de vie, l'augmentation du risque n'atteint plus le seuil de significativité statistique.

### Études cas-témoins

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte internationale (essentiellement européenne) de travailleurs en production de pesticides et d'applicateurs a montré une faible augmentation (non statistiquement significative) du risque de LNH suite à une exposition au lindane mais aucune association avec le DDT (Kogevinas et coll., 1995).

En Islande, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'éleveurs de moutons montre une forte augmentation du risque de LNH suite à une exposition à l'hexachlorocyclohexane chez les propriétaires de moutons en possédant 100 et plus (Rafnsson, 2006). Dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*), aucune augmentation de risque n'a été observée pour une exposition au toxaphène (Mills et coll., 2005).

Plusieurs auteurs ont regroupé (« poolé ») les données d'études cas-témoins ayant suivi la même méthodologie (*design*) afin de pallier partiellement aux limitations résultant du faible nombre de cas disponibles dans chacune d'elles.

Ainsi, les données de trois études cas-témoins réalisées au Nebraska, dans l'Iowa, au Minnesota et au Kansas ont été poolées afin d'étudier le risque lié à une exposition professionnelle à un pesticide particulier comme le DDT (Baris et coll., 1998) ou le lindane (Blair et coll., 1998) ou encore à des combinaisons de plusieurs pesticides (De Roos et coll., 2003). Une augmentation significative du risque de LNH a été observée après exposition au DDT suite à son utilisation en culture (OR=1,5 ; IC 95 % [1,1-2,1]) et parmi les agriculteurs l'ayant utilisé plus de 5 jours par an (OR=2,6 ; IC 95 % [1,1-5,9]) mais l'évidence de cette association est faible étant donnée la diminution des valeurs après ajustement pour l'utilisation d'autres pesticides (Baris et coll., 1998) jusqu'à une absence d'association (De Roos et coll., 2003). Le regroupement

des données de deux études suédoises (l'une portant sur les LNH et l'autre sur les leucémies à tricholeucocytes) a montré une association non statistiquement significative entre exposition au DDT et LNH (Hardell et coll., 2002).

L'exposition au lindane (OR=1,5 ; IC 95 % [1,1-2,0]) et plus particulièrement son utilisation en culture (OR=1,9 ; IC 95 % [1,1-3,3]) par des agriculteurs l'ayant utilisé depuis plus de 20 ans avant le diagnostic (OR=1,7 ; IC 95 % [1,1-2,5]) est associée à une augmentation du risque de LNH (Blair et coll., 1998). Il n'est cependant pas exclu que cette augmentation du risque soit due au hasard étant donnée la diminution des valeurs après ajustement pour l'utilisation de certains autres pesticides (organophosphorés, diazinon, 2,4-D) et en raison des plus faibles risques résultants d'informations fournies suite à un interview direct des sujets par rapport à celles fournies par les proches (proxy). L'étude de De Roos et coll. (2003) ayant porté sur les risques de LNH associés à l'utilisation de pesticides multiples (n=47), n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque liée à l'utilisation de lindane. Parmi les autres organochlorés étudiés par ces mêmes auteurs, les risques les plus importants (mais non statistiquement significatifs) ont été observés chez les sujets exposés au chlordane et à la dieldrine.

Plusieurs études cas-témoins ont porté sur les risques liés à l'utilisation d'organochlorés en général (Woods et coll., 1987 ; Weisenburger, 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1993b ; McDuffie et coll., 2001 ; Fritschi et coll., 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Cocco et coll., 2012 ; Pahwa et coll., 2012). Une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH a été rapportée par tous les auteurs de ces études à l'exception de Cantor et coll. (1992) et Pahwa et coll. (2012) qui ont rapporté des valeurs à la limite du seuil de significativité statistique. Bon nombre d'études ont présenté des estimations de risques liés à des expositions à des organochlorés spécifiques. Des augmentations statistiquement significatives de risque ont été observées principalement avec le DDT (Woods et coll., 1987 ; McDuffie et coll., 2001 ; Pahwa et coll., 2012) utilisé en culture (Cantor et coll., 1992) ou en combinaison avec le malathion (Hohenadel et coll., 2011) de même qu'avec le lindane (Hoar et coll., 1986 ; McDuffie et coll., 2001). Avec ce dernier, une augmentation à la limite du seuil de significativité statistique a également été observée par Cantor et coll. (1992). Signalons également l'augmentation statistiquement significative de risque rapportée par McDuffie et coll. (2001) suite à une exposition professionnelle à l'aldrine.

### **Population générale**

De nombreuses études ont été réalisées en population générale en estimant le risque de LNH en fonction des taux plasmatiques ou sériques, de la concentration dans les graisses ou encore de la concentration retrouvée dans les poussières (« *carpet dust* »).

Les études cas-témoins nichées dans des études de cohorte n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de LNH chez les sujets pour lesquels les concentrations plasmatiques ou sériques en chlordane, DDT, DDE, dieldrine, HCH, heptachlore, oxychlordane étaient les plus élevées (Rothman et coll., 1997 ; Cantor et coll., 2003 ; Engel et coll., 2007). Les résultats des autres études cas-témoins sont résumés dans le tableau 4.V. Dans la plupart des cas, pour un agent donné, des résultats contradictoires ont été observés selon l'échantillon testé (plasma/sérum, graisse, poussières) ou, pour un même type d'échantillon, selon les auteurs. Les résultats qui semblent les plus convergents sont l'absence d'association entre LNH et exposition au DDT et l'existence d'une association possible avec l'oxychlordane.

**Tableau 4.V : Résultats des études cas-témoins réalisées sur la population générale selon la localisation des échantillons dosés**

Agent	Plasma/Sérum		Tissu adipeux		Poussières	
	Résultats	Références	Résultats	Références	Résultats	Références
Chlordane	+	1 <sup>a</sup>			-	3, 2
DDE	-	1 <sup>b</sup>	+	4	+	3 <sup>k</sup>
	-	5, 6, 7	-	8		
DDT	-	6, 7	-	4	-	3 <sup>l</sup>
Dieldrine	-	6	+	4		
HCB	+	7 <sup>c</sup>				
	-	1				
HCCH	+	7 <sup>d</sup>				
	-	6				
Heptachlore	-	6	+	4		
Mirex	+	7 <sup>e</sup>				
Nonachlore	-	6				
	+	7 <sup>f</sup>				
	-	7 <sup>g</sup>				
Nonachlordane	+	1 <sup>h</sup>				
	-	1 <sup>i</sup>				
Oxychlordane	+	1, 7 <sup>j</sup>	+	4		
	-	6				

+ : existence d'une association statistiquement significative

- : absence d'association ou association non statistiquement significative

1 : Hardell et coll., 2009 ; 2 : Chang et coll., 2011 ; 3 : Colt et coll., 2005 ; 4 : Quintana et coll., 2004 ; 5 : Cocco et coll., 2008 ; 6 : De Roos et coll., 2005 ; 7 : Spinelli et coll., 2007 ; 8 : Cocco et coll., 2000

<sup>a</sup> Surtout lymphome folliculaire ; Sous-groupe Cis : - (sauf lymphome folliculaire : +) ; Sous-groupe Trans : - ; <sup>b</sup> Sauf pour lymphome diffus à grandes cellules B (résultat +) ; <sup>c</sup> Surtout lymphome folliculaire ; <sup>d</sup> Surtout autres cellules B ; <sup>e</sup> Surtout cellules T ; <sup>f</sup> Sous-groupe Trans (surtout autres cellules B) ; <sup>g</sup> Sous-groupe Cis ; <sup>h</sup> Sous-groupe Trans (surtout lymphome folliculaire) ; <sup>i</sup> Sous-groupe Cis ; <sup>j</sup> Surtout lymphome folliculaire ; <sup>k</sup> Surtout cellules T ; <sup>l</sup> Sauf pour cellules T (résultat +)

### ***Catégories de population à risques potentiellement accrus***

Certaines catégories de population pourraient présenter un risque exacerbé de développement de LNH suite à une exposition aux organochlorés. Ainsi, une augmentation plus importante du risque de LNH a été observée parmi les individus exposés ayant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques par rapport aux individus sans antécédents (Zhu et coll., 2001). Lee et coll. (2004a) ont montré un risque accru (non statistiquement significatif) de LNH chez des asthmatiques exposés aux organochlorés en général ou plus spécifiquement à l'aldrine, au chlordane, à la dieldrine, à l'heptachlore et au lindane mais pas au DDT, par rapport au risque observé chez les non-asthmatiques. En revanche, dans l'étude de Pahwa et coll. (2012), une exposition au DDT a été associée à un risque significativement accru de LNH chez les individus en conditions immunologiques particulières (asthmatiques, allergiques et asthmatiques/allergiques/ayant un rhume des foies) par rapport aux individus ne souffrant pas de ces pathologies. Deux études sur des agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14 ;18) ont mis en évidence un risque augmenté de LNH associé à l'exposition aux organochlorés (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, lindane, toxaphène), par rapport aux agriculteurs non exposés (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006). Un degré de significativité statistique a été observé pour une exposition aux organochlorés en général (Chiu et coll., 2006), au lindane (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006), à la dieldrine (Schroeder et coll., 2001), et au toxaphène (Schroeder et coll., 2001).

En résumé, aucun cas de LNH résultant de l'exposition de travailleurs dans des industries de production d'organochlorés n'a été rapporté. Pour les professionnels dans le secteur agricole, des associations non significatives ont été observées (dans des études de cohortes, AHS, et études cas-témoins) avec l'exposition aux organochlorés pris dans leur ensemble. Des augmentations statistiquement significatives de risque de LNH au sein de la cohorte AHS ont été observées avec le lindane pour la catégorie d'exposition la plus élevée de même que dans des études cas-témoins (poolées ou non) et plus particulièrement suite à son utilisation en culture. L'utilisation du DDT, principalement en culture, a également accru de façon significative le risque de LNH. Cependant, pour ces deux matières actives, le risque est atténué jusqu'à ne plus atteindre le seuil de significativité statistique après ajustement pour l'utilisation d'autres pesticides. Par ailleurs, les mesures de concentrations en DDT dans des compartiments biologiques (plasma, sérum, tissus adipeux) ou dans des poussières de maison n'ont pas permis la mise en évidence d'une quelconque relation entre ces concentrations et la survenue de LNH. Enfin, il n'est pas exclu que certaines catégories de populations (présentant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques, asthmatiques, porteurs de translocation t(14 ;18)) puissent présenter un risque accru de LNH suite à l'exposition à certains organochlorés.

## Organophosphorés

### Études de cohorte

À notre connaissance aucune cohorte de travailleurs en industrie de production ou de formulation d'organophosphorés n'a fait l'objet d'un suivi publié dans la littérature scientifique rapportant des données sur les LNH.

Plusieurs organophosphorés ont fait l'objet d'investigations dans la population d'agriculteurs de la cohorte AHS : il s'agit du chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, et terbufos mais des données sur les LNH n'ont été rapportées que pour le chlorpyrifos, le malathion et le terbufos (tableau 4.VI). L'exposition au chlorpyrifos et au malathion n'a pas induit d'augmentation significative de risque de LNH, quelle que soit la mesure d'exposition (vie entière modulée ou non par l'intensité) ni montré un quelconque effet par le test de tendance (Lee et coll., 2004b ; Bonner et coll., 2007). Une augmentation statistiquement significative de risque a en revanche été observée suite à une exposition au terbufos pour le niveau d'exposition intermédiaire. Cependant, l'absence d'effet significatif au plus fort niveau d'exposition, le manque de gradient exposition-réponse (quel que soit le groupe de référence) et le manque d'évidence expérimentale quant à la cancérogénicité potentielle du terbufos compliquent l'interprétation de cette augmentation (Bonner et coll., 2010).

### Études cas-témoins

Les résultats des études cas-témoins identifiées sont repris dans le tableau 4.VI.

L'étude cas-témoins nichée (Mills et coll., 2005) dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation à la limite du seuil de significativité statistique du risque de LNH suite à une exposition au malathion, en particulier chez les hommes. Le risque de développement d'une forme extra nodulaire de LNH est plus important (augmentation statistiquement significative). Le potentiel cancérogène du malathion a été estimé par l'US-EPA comme étant « *suggestive evidence of carcinogenicity but not sufficient to assess human carcinogenic potential* » (US-EPA, 2004). L'exposition au diazinon augmente aussi le risque de LNH chez les hommes, mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. Le risque serait plus élevé pour une forme extra nodulaire. En revanche, c'est un risque diminué (sans significativité statistique) qui a été observé pour toutes les associations étudiées avec le méthyl parathion.

Durant les années 1980, le *National Cancer Institute* a mené 3 études cas-témoins sur les LNH en relation avec l'exposition aux pesticides d'agriculteurs du Nebraska, de l'Iowa et du Minnesota de même que du Kansas (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986, respectivement). Les données de ces études ont été regroupées afin d'obtenir un échantillonnage plus

important et de permettre une approche par type de pesticide. Un auteur a focalisé son analyse sur l'exposition à des pesticides multiples (47) et sur leurs combinaisons (de Roos et coll., 2003), un autre s'est intéressé aux organophosphorés (Waddell et coll., 2001). Les agriculteurs ayant utilisé des organophosphorés ont un risque significativement accru de développer des LNH de 50 % par rapport aux non-agriculteurs. Les associations les plus notables ont été observées pour les LNH de types diffus et dans une moindre mesure, à petits lymphocytes. Les risques les plus élevés ont été rapportés pour des expositions précoces et/ou de longue durée. Toutefois, les risques nettement moins élevés observés suite aux interviews des agriculteurs eux-mêmes par rapport aux valeurs issues d'interviews des proches jettent un doute quant à la validité de ces associations. En effet il est fort peu probable que des proches (moins au courant de l'exposition réelle des agriculteurs) puissent avoir mis en évidence des associations qui ne l'aient pas été par les agriculteurs eux-mêmes. Dans les deux études, de fortes présomptions quant à l'existence d'une association avec les LNH portent sur le diazinon et des augmentations statistiquement significatives de risques ont également été rapportées pour le coumaphos. Waddell et coll. (2001) ont également montré des associations significatives avec les LNH après exposition à d'autres organophosphorés : le chlorpyrifos, le fonofos et le malathion.

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté des données sur les LNH résultants d'expositions aux organophosphorés pris dans leur ensemble. Des risques significativement augmentés ont été observés dans toutes les études américaines (Cantor et coll., 1992 ; Weisenburger, 1990 ; Zahm et coll., 1993b) et canadiennes (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012), la valeur la plus forte (mais avec un intervalle de confiance très large) ayant été observée chez les femmes qui ont manipulé des organophosphorés (Zahm et coll., 1993b). Trois études ont distingué les types de LNH concernés. Dans l'étude française (Orsi et coll., 2009) et dans l'étude australienne (Fritschi et coll., 2005), seuls les lymphomes folliculaires ont montré un risque significativement accru alors que le risque de survenue des autres formes de LNH était augmenté mais sans atteindre le seuil de significativité statistique. L'étude portant sur plusieurs pays européens (Cocco et coll., 2012) a montré un risque de LLC significativement accru suite à une exposition professionnelle aux organophosphorés, quel que soit le degré de certitude de l'exposition mais ce risque se voit diminué pour un degré de certitude élevé. L'étude italienne précisant les familles d'organophosphorés utilisés n'a rapporté aucun effet significatif (Miligi et coll., 2003).

Dans les études stipulant les organophosphorés impliqués, des risques augmentés de LNH ont été rapportés pour tous les agents étudiés (coumaphos, diazinon, dichlorvos, diméthoate, famfur, fonofos, malathion, phorate) à l'exclusion du terbufos. Un seuil de significativité statistique n'a toutefois été atteint que pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965 (Cantor et coll., 1992). Plusieurs données sur le malathion émanent d'études

canadiennes qui ont toutes montré une augmentation significative de risque de LNH suite à son utilisation (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012). Ce risque n'est toutefois pas augmenté davantage avec un nombre de jours d'utilisation par an plus élevé (McDuffie et coll., 2001). Dans l'étude d'Hohenadel et coll. (2011) se focalisant sur l'effet d'expositions à de multiples pesticides, peu de combinaisons de 2 pesticides ont montré des risques plus élevés de LNH mais l'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl a montré un effet synergique.

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Les modifications de risques de LNH suivant les conditions immunologiques des individus sont complexes et difficiles à expliquer. Alors qu'on se serait attendu à voir un risque significativement accru de LNH chez des individus exposés possédant des caractéristiques immunologiques particulières (asthmatiques, allergiques, personne souffrant de rhumes des foins ou les 3) par rapport au risque observé dans une population ne possédant pas ces pathologies, c'est l'inverse qui a été observé par Lee et coll. (2004a) de même que par Pahwa et coll. (2012). Toutefois, un risque significativement accru a été observé chez les asthmatiques exposés au fonofos (Lee et coll., 2004a). Ces observations sont difficiles à interpréter d'autant plus que les modifications de risque ne vont pas nécessairement dans le même sens pour une même classe de pesticides. Les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus au hasard, vu le faible nombre de cas observé dans certains groupes mais soulignent l'importance de poursuivre les investigations au sein de ces populations. Une étude portant sur les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18) a rapporté des augmentations non significatives de risques tant chez les porteurs de cette translocation que chez les individus non porteurs exposés aux organophosphorés pris dans leur ensemble et plus spécifiquement à ceux qui sont exposés au malathion (Schroeder et coll., 2001). En revanche, le seuil de significativité statistique a été atteint chez des individus porteurs de cette même translocation exposés aux organophosphorés tous types confondus par rapport aux individus témoins (Chiu et coll., 2006).

En résumé, aucune donnée sur des LNH résultant d'expositions de travailleurs dans des industries de production d'organophosphorés n'a été publiée dans la littérature scientifique. Dans le secteur agricole, les données portant sur les organophosphorés pris dans leur ensemble émanent d'études cas-témoins poolées ou non. Des associations significatives ont été observées dans pratiquement toutes les études nord-américaines. Dans une étude, un risque particulièrement élevé a été observé chez les femmes ayant manipulé personnellement des organophosphorés (ces résultats ne portent que sur 6 cas). Les études cas-témoins poolées (regroupant les résultats de 4 états des États-Unis) ont mis en évidence un risque significativement élevé pour le chlorpyrifos, le coumaphos, le diazinon, le fonofos et le malathion. Dans les études non

poolées, un degré de significativité statistique a été atteint pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965. L'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl a montré un effet synergique. Un risque significativement accru a été mis en évidence avec le fonofos chez les asthmatiques et chez les porteurs de translocation t(14 ;18) (dans une des deux études). Certaines études ont fournis des informations sur les types de LNH lorsque le risque était augmenté.

### **Triazines**

Une revue récente des études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers a été réalisée par Sathiakumar et coll. (2011). Les LNH sont parmi les cancers les plus fréquemment investigués. Les résultats des différentes études sur le lien entre exposition aux triazines et LNH sont synthétisés dans le tableau 4.VII. Elles sont regroupées suivant le type d'enquête épidémiologique utilisé (étude de cohorte, études cas-témoins) et selon le groupe d'exposition concerné (travailleurs en industrie, applicateurs de pesticides, autres professionnels dans le secteur agricole, autres).

#### ***Études de cohortes***

Plusieurs cohortes de travailleurs en industries de production de pesticides ont été étudiées. Les travailleurs de deux industries situées aux États-Unis (Alabama et Louisiane) ont été suivis et les observations ont été publiées dans 5 études de cohorte. La première n'a porté que sur les travailleurs de l'Alabama (Sathiakumar et coll., 1992). Les données de mortalité observées dans les deux industries ont été publiées en 1996 par Sathiakumar et ses collaborateurs (Sathiakumar et coll., 1996) et ont été réactualisées en 1997 (Sathiakumar et Delzell, 1997). Deux mises à jour des données de l'industrie de Louisiane ont été publiées ultérieurement : l'une concernant les données d'incidence de cancer (MacLennan et coll., 2002) et l'autre les données de mortalité (MacLennan et coll., 2003). D'une manière générale, l'ensemble de ces études a montré une augmentation du risque de LNH. Cette augmentation a atteint un seuil de significativité statistique lors des dernières réactualisations des données de mortalité pour l'ensemble des travailleurs (Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2003) mais la causalité de cette observation n'a pas pu être apportée par une augmentation des cas avec la durée de l'exposition ou selon le temps depuis la première exposition vu l'insuffisance des données disponibles (total : quatre individus ce qui représente un individu par groupe d'exposition). Le nombre de cas incidents observés (n=3) par MacLennan et coll., (2002) n'était que faiblement supérieur au nombre attendu (n=2,2).

De nombreuses autres études ont porté sur des professionnels dans le secteur agricole et plus spécifiquement sur des applicateurs de pesticides. Les triazines ont fait l'objet de 4 études de cohorte issues de l'AHS. Ces études ont suivi

des applicateurs de pesticides exposés à l'atrazine ( $n=2$ ), à la cyanazine et à la métribuzine, respectivement (Rusiecki et coll., 2004 ; Freeman et coll., 2011 ; Lynch et coll., 2006 et Delancy et coll., 2009). Une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH a été observée dans les études portant sur la cyanazine et sur la métribuzine pour chaque catégorie d'exposition mais avec un  $p$  de tendance non significatif. Une augmentation non significative du risque avait également été observée par Rusiecki et ses collaborateurs (2004) pour l'atrazine en se basant sur les 68 cas exposés. Freeman et ses collaborateurs ont pu réactualiser ces résultats grâce à la prolongation de la durée de suivi de la cohorte de 6 ans et grâce au doublement approximatif du nombre de cas exposés ( $n=152$ ). Ces dernières données n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition à l'atrazine et la survenue de LNH : les valeurs d'estimateurs de risques sont toutes proches de 1 quel que soit le paramètre d'exposition utilisé (jours d'exposition au cours de la vie, tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et elles sont même inférieures à 1 pour les quartiles d'exposition les plus élevés. Les mêmes observations ont été faites pour les différents types de LNH analysés (lymphomes à cellules B matures, lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes folliculaires, leucémies lymphoïdes chroniques/petit lymphome lymphocytaire/lymphomes des cellules du manteau).

### **Études cas-témoins**

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte internationale (essentiellement européenne) de travailleurs en production de pesticides et d'applicateurs n'a pas montré d'association entre l'exposition aux triazines et les LNH (Kogevinas et coll., 1995).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) s'est focalisée sur les cancers lymphohématopoiétiques résultant d'une exposition à toute une série de pesticides (Mills et coll., 2005). Cette étude a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de LNH suite à une exposition à la simazine, le risque de voir se développer une forme extranodulaire de LNH étant le plus élevé.

Huit études cas-témoins sur le risque lié à l'exposition des agriculteurs aux triazines ont été identifiées : cinq études américaines (Hoar et coll., 1986 ; Weisenburger, 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1993b ; Schroeder et coll., 2001) et trois études européennes (Miligi et coll., 2003 ; Orsi et coll., 2009 ; Cocco et coll., 2012). La majorité des études cas-témoins individuelles (non-poolées) ont montré une augmentation non-significative du risque de LNH pour les triazines en général de même que pour l'atrazine. En revanche, une diminution non-significative du risque a été rapportée pour la cyanazine dans 1 étude sur 2 et la métribuzine. Les données émanant de trois études cas-témoins précitées (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992) ont été poolées par Zahm et coll. en 1993 et réanalysées ultérieurement par De Roos et coll. (2003) en ajustant les résultats à l'utilisation d'un nombre important de

pesticides (47). Dans les deux cas une augmentation statistiquement significative du risque de LNH suite à l'exposition à l'atrazine a été observée (Zahm et coll. en 1993a ; De Roos et coll., 2003). Selon De Roos et ses collaborateurs (2003), il semblerait qu'il y ait un effet plus qu'additionnel (« *superadditive* ») de l'utilisation de l'atrazine en combinaison avec le carbofurane, le diazinon et l'alachlore. En revanche, aucune augmentation du risque n'a été observée pour la cyanazine ou la métribuzine (De Roos et coll., 2003).

Une distinction entre types particuliers de LNH n'a été faite que par quelques auteurs : une augmentation plus importante du risque a été observée pour la forme extranodulaire dans l'étude nichée de Mills et coll. (2005, simazine), pour les lymphomes folliculaires dans l'étude de Orsi et coll. (2009, triazines) et pour les lymphomes diffus dans celle de Zahm et coll. (1993a, atrazine). Le risque n'est significatif que dans ce dernier cas. En revanche, dans l'étude récente de Cocco et coll., 2012, ce sont des diminutions non-significatives de risque qui ont été observées quel que soit le type de lymphome considéré (tous types : LNH mais aussi lymphomes à cellules B, DLBCL, LLC) et quel que soit le niveau de certitude quant à l'exposition effective du travailleur (tous niveaux confondus ou haut niveau).

#### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Certaines sous-catégories de population pourraient présenter un risque exacerbé de voir se développer un LNH suite à une exposition aux triazines. Ainsi, Lee et coll. (2004a) ont montré que l'exposition à la cyanazine était associée à un risque significativement accru de LNH chez des asthmatiques exposés par rapport au risque observé chez les non-asthmatiques. Une étude sur les individus porteurs d'une translocation chromosomiques t(14 ;18) a également mis en évidence une augmentation significative de risque de LNH associé à l'exposition à l'atrazine chez ces individus par rapport aux témoins (Schroeder et coll., 2001).

En résumé, on ne peut pas exclure l'existence d'un excès de risque de LNH résultant d'une exposition professionnelle aux triazines, ces risques apparaissant plus élevés chez les travailleurs en industrie. Cependant, dans la plupart des cas, cette augmentation est faible, et fondée sur un petit nombre de cas. Elle n'atteint pas le seuil de significativité statistique et ne présente pas de relation exposition-réponse significative.

#### **Carbamates**

La forte restriction ou l'interdiction de l'utilisation de pesticides organochlorés dans les années 1970 a largement contribué à l'utilisation intensive des pesticides carbamates tels que le carbofuran, le carbaryl et le butylate, tant dans le secteur industriel ou agricole qu'à des fins domestiques. L'association

entre l'exposition à des carbamates et le risque de LNH a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont souvent contradictoires. Ces études sont reprises dans le tableau 4.VIII.

### **Études de cohortes**

À notre connaissance, aucune étude portant sur une cohorte de travailleurs en industrie de production de carbamates n'a fait l'objet d'études publiées dans la littérature scientifique.

Des données de suivi de LNH émanant de la vaste cohorte prospective AHS ont été rapportées pour des applicateurs de pesticides exposés au butylate, au carbaryl, au carbofuran et à l'éthyl-dipropylthiocarbamate (EPTC). Les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 4.VIII.

L'exposition au butylate a montré de manière consistante un risque accru de LNH chez les applicateurs (Lynch et coll., 2009). Une association statistiquement significative a été démontrée quel que soit le paramètre d'exposition utilisé, (tenant compte ou non de l'intensité de l'exposition) et quel que soit le groupe de référence (non-exposés, faiblement exposés), avec un p de tendance dose-réponse lui aussi statistiquement significatif. Le nombre de LNH observé chez ces applicateurs représente approximativement la moitié du nombre de cas rapportés pour l'ensemble des cancers lymphohématopoïétiques. Cependant, le nombre de cas de LNH observés dans les groupes exposés reste relativement faible (n=18) et ces résultats devraient être confortés par ceux d'autres études. Le carbaryl a induit une faible augmentation non-statistiquement significative du risque de LNH aux concentrations les plus élevées pour certaines mesures d'exposition (par exemple, jours d'exposition au cours de la vie, jours par année, années d'utilisation) mais pas pour d'autres (intensité de l'exposition, décade au cours de laquelle a eu lieu la première utilisation) et sans qu'il y ait un gradient exposition réponse (Mahajan et coll., 2007). Une augmentation faible et non significative de risque de LNH a également été observée chez les applicateurs exposés aux plus fortes doses de carbofuran par rapport à des applicateurs non exposés ou faiblement exposés sans p de tendance significatif (Bonner et coll., 2005). Les résultats portant sur les applicateurs exposés au EPTC sont inconsistants dans la mesure où des augmentations non significative de risque ont été observées pour certaines concentrations (sans qu'elles soient corrélées à une augmentation des doses) et ce, en utilisant comme mesure d'exposition les jours d'exposition au cours de la vie mais elles ne l'ont pas été en exprimant l'exposition en nombre de jours durant la vie pondérée par l'intensité de l'exposition (van Bemmelen et coll., 2008).

### **Études cas-témoins**

Les résultats des études cas-témoins identifiées sont repris dans le tableau 4.VIII. La cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of*

*America*) au sein de laquelle a été réalisée une étude cas-témoins nichée, a montré une légère augmentation non statistiquement significative du risque de LNH suite à une exposition au manèbe et un risque diminué après exposition au mancozèbe (Mills et coll., 2005). Pour ces deux carbamates, une augmentation plus importante du risque a été observée suite à l'exposition des hommes mais pas des femmes sans pour autant atteindre un seuil de significativité statistique. Dans les deux cas, le risque de voir se développer une forme nodulaire de LNH était le plus élevé.

Un regroupement des données de trois études (cas-témoins) réalisées au Nebraska, dans l'Iowa, au Minnesota et au Kansas a été réalisé afin d'étudier le risque de LNH lié à une exposition professionnelle en se focalisant sur l'exposition aux carbamates (Zheng et coll., 2001) ou en analysant plusieurs pesticides (De Roos et coll., 2003). Par rapport à une population ne travaillant pas dans le secteur agricole, les agriculteurs qui ont utilisé des carbamates montrent un risque de LNH augmenté de 30 à 50 %, qu'il s'agisse de carbamates utilisés comme insecticides ou comme herbicides. Cette augmentation significative de risque ne se retrouve pas chez les agriculteurs n'ayant pas utilisé de carbamates (Zheng et coll., 2001). Les analyses réalisées par pesticide spécifique (butylate, carbaryl (Sevin), carbofuran, EPTC) par ces mêmes auteurs ont montré, pour les trois premiers, une augmentation significative du risque (après ajustement pour les facteurs confondants potentiels) résultant de l'utilisation de ces agents. Après stratification selon certaines caractéristiques d'exposition, les résultats les plus probants ont été observés avec le carbaryl et dans une moindre mesure avec le carbofuran : ce sont les agriculteurs qui ont personnellement manipulé ces derniers qui montrent une augmentation statistiquement significative du risque. Un risque augmenté (mais de manière non significative) a été rapporté avec le carbaryl pour ceux qui l'ont utilisé pour la première fois depuis plus de 20 ans avant le diagnostic et pour ceux qui l'ont utilisé pendant 7 ans et plus. Ces tendances persistent après ajustement pour d'autres grandes classes de pesticides mais les associations ne sont plus statistiquement significatives. Concernant les types de lymphomes impliqués, ce sont les formes à petits lymphocytes qui présentent le risque le plus élevé après exposition au carbaryl alors que c'est pour la forme diffuse que l'association est la plus forte avec le carbofuran. Dans son étude, De Roos et coll. (2003) n'a pas rapporté d'augmentation significative de risque pour aucun des 4 carbamates précités.

Les résultats des études cas-témoins non poolées ayant analysé l'association entre l'exposition aux carbamates (et/ou thiocarbamates) pris dans leur ensemble et les LNH montrent peu de cohérence. Si plusieurs d'entre elles n'ont pas montré d'augmentation significative du risque (Cantor et coll., 1992 ; Miligi et coll., 2003 ; Orsi et coll., 2009), ce n'est pas le cas des autres études (McDuffie et coll., 2001 ; Weisenburger et coll., 1990). Une diminution non significative de risque a même été rapportée dans une étude récente,

quel que soit le type de lymphome étudié (tous types confondus, cellules B, CLBCL, LLC) (Cocco et coll., 2012). Dans deux études cas-témoins, des augmentations significatives de risque ont cependant été observées pour des types spécifiques de LNH. L'étude française de Orsi et coll. (2009) a montré un risque de lymphomes folliculaires significativement augmenté chez des professionnels exposés aux pesticides. L'étude italienne de Nanni et coll. (1996) a rapporté une augmentation significative de risque pour les formes de faibles grades quand ces données sont combinées à celles des LLC, chez des éleveurs de bétail exposés aux carbamates, et ce, quelle que soit la définition de l'exposition (auto-rapportée ou sur la base d'une matrice) avec un p de tendance proche de la significativité statistique. Dans cette étude, les augmentations de risque rapportées pour les dithiocarbamates n'atteignent pas un seuil de significativité statistique. Les analyses par pesticide individuel ont montré des augmentations de risque pour la plupart des carbamates étudiés (butylate, carbaryl, carbofuran, diallate, méthomyl, thiram, ziram) à l'exception du mancozèbe et du zinèbe (Miligi et coll., 2003 ; Cocco et coll., 2012). Les augmentations les plus fortes ont été observées pour le carbaryl (Cantor et coll., 1992 ; McDuffie et coll., 2001 ; Miligi et coll., 2003) jusqu'à atteindre un seuil de significativité statistique dans le cas d'utilisation ayant débuté avant 1965 (Cantor et coll., 1992) et quel que soient les ajustements (McDuffie et coll., 2001). Une augmentation de risque importante a également été observée, mais dans une moindre mesure, pour le méthomyl (McDuffie et coll., 2001). Une étude récente portant sur l'effet d'expositions à des pesticides multiples a montré que la combinaison carbaryl-malathion avait un effet potentiateur sur le risque de LNH (OR=3,34 ; IC 95 % [1,77-6,31] ; Hohenadel et coll., 2011) alors que ces mêmes auteurs n'avaient pas montré d'effet statistiquement significatif suite à l'utilisation de carbaryl seul (OR=1,17 ; IC 95 % [0,41-3,36]).

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Dans une sous-population d'asthmatiques, potentiellement plus sensible aux effets d'agents tels que les pesticides, Lee et coll. (2004a) ont montré un risque accru (non statistiquement significatif) de LNH après exposition aux carbamates en général ou plus spécifiquement au butylate, au carbaryl et au carbofuran (tableau 4.VIII).

Une étude sur les individus porteurs d'une translocation chromosomique t(14 ;18) a également mis en évidence un risque accru (mais non statistiquement significatif) de LNH associé à l'exposition aux carbamates chez ces individus par rapport à des témoins et par rapport à des individus non-porteurs de cette translocation (Schroeder et coll., 2001). Dans une autre étude portant sur des individus porteurs de cette même translocation, des risques significativement accrus de LNH ont été observés après exposition aux carbamates (insecticides et herbicides) par rapport à des sujets témoins (Chiu et coll., 2006).

### ***Plausibilité biologique***

Plusieurs éléments, revus par Zheng et coll. (2001), semblent indiquer qu'il est biologiquement plausible que l'exposition à des pesticides de la classe des carbamates puisse augmenter le risque de LNH. L'expérimentation animale a montré, chez des souris, qu'un traitement avec des carbamates avait induit des lymphomes malins chez ces animaux. De plus, certains carbamates tels que le carbaryl, le carbofuran et l'aldicarbe altèrent le système immunitaire et induisent une immunosuppression tant chez l'animal que chez l'homme. Or, plusieurs conditions d'immunosuppression sont des facteurs de risque bien établis pour les LNH.

En résumé, aucune donnée sur des LNH résultant d'expositions de travailleurs dans des industries de production de carbamates n'a été publiée dans la littérature scientifique. Dans le secteur agricole, les données portant sur les carbamates pris dans leur ensemble ou sur les thiocarbamates et dithiocarbamates émanent toutes d'études cas-témoins. Les résultats de ces études individuelles montrent relativement peu de cohérence, certaines rapportant un risque significativement augmenté, d'autres non. Le seuil de significativité statistique a été atteint suite au regroupement de trois des études cas-témoins. D'après l'étude AHS (4 substances actives étudiées), l'augmentation de risque de LNH la plus consistante a été observée pour le butylate et, dans une moindre mesure pour le carbofuran et le carbaryl. Une certaine cohérence existe entre ces résultats et ceux des études cas-témoins dans la mesure où un risque accru de LNH a été observé pour les trois matières actives précitées mais l'association la plus probante a été observée pour le carbaryl plutôt que pour le butylate. À l'exception du mancozèbe et du zinèbe, l'exposition à toutes les substances actives étudiées (EPTC, manèbe, diallate, méthomyl, thiram et ziram) a accru le risque de LNH mais sans atteindre un seuil de significativité statistique. La plupart des études portant sur des sous-populations potentiellement plus sensibles (asthmatiques, porteurs de translocation t(14 ;18)) ont montré une augmentation non significative du risque de LNH. Un seuil de significativité statistique a été observé dans une étude sur les agriculteurs porteurs de translocation exposés aux carbamates (utilisés comme herbicides ou comme insecticides).

## **Chloroacétanilides**

### ***Études de cohorte***

Dans l'Iowa, la dernière réactualisation des données de mortalité et d'incidence de travailleurs exposés à l'alachlore dans une industrie de production a montré une augmentation de risque de LNH tant en terme de mortalité que d'incidence et quelle que soit l'exposition (toutes les expositions ou seulement les fortes expositions) sans toutefois que ces augmentations ne soient statistiquement significatives (Acquavella et coll., 2004) (tableau 4.IX). Un des 3 cas incidents

observés concernait un travailleur exposé durant au moins 5 ans et pour lequel 15 années au moins se sont écoulées depuis la première exposition. Signalons également que, outre l'exposition professionnelle à l'alachlore, les travailleurs ont également pu être contaminés *via* l'eau potable de l'industrie, elle-même contaminée. Notons que cette cohorte de travailleurs avait déjà fait l'objet d'investigations antérieures (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996).

Dans la cohorte AHS, un risque accru de survenue de LNH est observé uniquement pour les quartiles d'exposition à l'alachlore les plus élevés sans toutefois atteindre un seuil de significativité statistique et sans qu'il y ait de tendance exposition-réponse (Lee et coll., 2004c). Un autre chloroacétanilide a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS : le métolachlore pour lequel aucune augmentation de risque de LNH n'a été observé quel que soit le degré d'exposition (Rusiecki et coll., 2006).

### ***Études cas-témoins***

Cantor et coll. (1992) ont rapporté une augmentation non significative de risque de LNH chez des agriculteurs de l'Iowa et du Minnesota ayant manipulé de l'alachlore de même que chez ceux qui ont manipulé du propachlore. Nous n'avons pas connaissance d'autres études cas-témoins réalisées sur les chloroacétanilides.

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Des risques augmentés (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) ont été observés aussi bien chez des individus asthmatiques que chez les non-asthmatiques, les valeurs observées pour les asthmatiques étant supérieures à celles des non-asthmatiques (Lee et coll., 2004a).

En résumé, le nombre d'études disponibles (cohortes ou cas-témoins) concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides est trop faible pour permettre de conclure quant au risque de LNH. La plupart de ces études montre un risque de LNH augmenté mais sans jamais atteindre un seuil de significativité statistique.

## **Hydrocarbures halogénés**

### ***Études de cohorte***

Aux États-Unis, le suivi de deux cohortes de travailleurs dans des unités de production de dibromo chloropropane (DBCP) de deux industries (*Down Chemical et Vesicol Chemical Corporation*) n'a pas fourni de données sur les LNH (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995).

Les travailleurs exposés au DBCP dans des plantations de bananes au Costa Rica ont fait l'objet de deux études (Wesseling et coll., 1996 ; Hofmann et coll., 2006) (tableau 4.X). La première s'est intéressée à l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Chez les hommes, 10 cas ont été recensés et on observe une diminution non significative du risque de LNH. Dans cette étude, aucune donnée n'est rapportée pour les femmes (Wesseling et coll., 1996).

La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Seize décès dus à des LNH ont été rapportés chez les hommes dans cette étude et un chez les femmes avec des risques de mortalité dus à cette pathologie diminués de manière non significative dans les deux sexes (Hofmann et coll., 2006).

### ***Études cas-témoins***

Nous n'avons pas identifié d'études cas-témoins présentant des données pour les LNH suite à une exposition au DBCP.

En résumé, trop peu de données sont disponibles pour permettre de conclure quant au risque de LNH suite à une exposition professionnelle aux hydrocarbures halogénés.

### **Phénoxy herbicides non contaminés**

Les préparations commerciales de phénoxy herbicides peuvent être contaminées par des dibenzo-dioxines polychlorinées (PCDDs) et par des dibenzo-furanes polychlorinés (PCDFs), formés durant le processus de fabrication. L'exposition concomitante au(x) phénoxy herbicide(s), au(x) chlorophénol(s) et à leur(s) contaminant(s) présente un problème particulier de facteurs confondants potentiels et ne permet pas de distinguer leurs effets respectifs. Afin de limiter autant que possible cette confusion, l'analyse focalisera sur les phénoxy herbicides les moins potentiellement contaminés par des PCDDs/PCDFs c'est-à-dire sur l'acide 4-chloro-2-méthyl phénoxyacétique (MCPA) et l'acide 2,4-dichlorophénoxy acétique 2,4-D. Dans de nombreuses études, l'exposition à un de ces deux phénoxy herbicides ne peut pas être distinguée de celle de l'autre, ce qui entraîne donc une certaine redondance.

### ***Études de cohorte***

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, n'a pas rapporté d'effet sur le risque de mortalité par LNH sur la base des 9 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD ou aux dioxines (Kogevinas et coll., 1997) (tableau 4.XI).

Les dernières réactualisations de données sur des travailleurs en industrie de production et/ou de formulation de MCPA proviennent d'études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996), aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010), au Royaume-Uni (Coggon et coll., 1986) et au Danemark (Lyngge et coll., 1998). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996) et un seul cas a été signalé par Boers et coll. (2010). Une légère augmentation non-significative du risque a été observée par Lyngge (1998). La valeur rapportée pour les hommes était légèrement supérieure à celle observée pour les femmes. Un risque diminué a été signalé par Coggon et coll. (1986).

Les données sur le 2,4-D émanant des études réalisées en Allemagne (Becher et coll., 1996) et aux Pays-Bas (Boers et coll., 2010) sont les mêmes que celles présentées pour le MCPA vu la co-exposition existant entre MCPA et 2,4-D au sein de ces cohortes. Une cohorte américaine de travailleurs dans une industrie (*Dow Chemical Company*) de production, formulation et emballage de 2,4-D au Michigan a été suivie quant à sa mortalité à la suite de cancers (Burns et coll., 2001) et quant à l'incidence de ceux-ci chez ces travailleurs (Burns et coll., 2011). Aucune de ces deux études n'a montré d'effet significatif sur le risque de LNH. Une augmentation du risque est observée pour l'étude d'incidence avec des valeurs supérieures rapportées pour les durées d'exposition et les expositions cumulatives les plus élevées sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. La répartition des LNH selon leur type était la suivante : 7 cas de lymphomes à cellules B matures, 1 lymphome à cellules T et 6 lymphomes de types non spécifiés. Aucun type particulier de LNH n'a été observé plus spécifiquement dans les catégories d'exposition les plus élevées.

Aucune donnée portant sur les phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) émanant de la grande cohorte américaine (AHS) n'a été publiée. Dans les autres cohortes de professionnels exposés aux pesticides (applicateurs de pesticides exposés au MCPA en Suède ; applicateurs exposés entre autres au 2,4-D et MCPA, employés dans une société de service d'entretien des pelouses aux États-Unis), une augmentation non significative du risque d'incidence et de mortalité par LNH a été observée, respectivement (Wiklund et coll., 1988 ; Zahm, 1997). Dans l'étude de Zahm (1997), parmi les 4 cas de décès dus au LNH, 3 étaient des hommes et 2 de ces applicateurs étaient employés depuis 3 ans et plus. Chez ces derniers, l'augmentation de risque de LNH était très forte et atteignait un seuil de significativité statistique mais avec un intervalle de confiance très large (SMR=7,11 ; IC 95 % [1,78-28,42]). Zahm mentionne que sa cohorte d'applicateurs était très jeune et que la durée de suivi était courte. Si les LNH nécessitent généralement une période de latence entre 15 et 20 ans, il n'en reste pas moins possible, selon Zahm (1997) que ces LNH puissent résulter d'un mécanisme associé à de l'immunosuppression et apparaître beaucoup plus rapidement. L'étude internationale de Kogevinas et coll. (1997) n'a rapporté qu'un seul cas de LNH parmi les travailleurs exposés professionnellement aux phénoxy herbicides et non exposés aux dioxines avec un risque de LNH diminué.

### *Études cas-témoins*

Deux études cas-témoins nichées dans des études de cohortes et présentant des données sur les phénoxy herbicides non contaminés par des PCDDs/PCDFs ont été identifiées. La première, nichée dans la cohorte internationale de l'IARC a montré une diminution (non significative) de risque de LNH suite à une exposition au MCPA, MCPP ou MCPB (Kogevinas et coll., 1995). L'exposition cumulative à ces pesticides a montré une augmentation de risque pour l'exposition la plus forte mais sans atteindre un seuil de significativité statistique et sans qu'il y ait de relation dose-effet. Cette même étude a également porté sur l'exposition au 2,4-D, 2,4-DP ou 2,4-DB. Une augmentation non significative du risque de LNH a été observée pour ces pesticides de même qu'une absence de relation dose-effet en tenant compte de l'exposition cumulative. La valeur la plus élevée a été observée pour l'exposition intermédiaire (Kogevinas et coll., 1995).

L'étude cas-témoins de Mills et coll. (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie (*United Farm Workers of America*) a montré une augmentation statistiquement significative du risque de LNH aussi bien pour les hommes exposés au 2,4-D que pour les femmes, tous types de LNH confondus et plus particulièrement pour les formes extra nodulaires. Les valeurs de risque étant supérieures pour les femmes par rapport aux hommes.

Durant les années 1980, le *National Cancer Institute* a mené 3 études cas-témoins sur les LNH en relation avec l'exposition aux pesticides d'agriculteurs du Nebraska, de l'Iowa et du Minnesota de même que du Kansas (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986, respectivement). Les données de ces études ont été poolées afin d'obtenir un échantillonnage plus important et de permettre une approche par type de pesticide. De Roos et coll. (2003) ont analysé l'exposition de ces agriculteurs à des pesticides multiples (47) et leurs combinaisons. Aucune augmentation de risque de LNH n'a été observée ni pour l'exposition au 2,4-D ni pour celle au MCPA après ajustement pour les 46 autres pesticides étudiés. En Suède, Hardell et coll. (2002) ont poolé les résultats de deux études : l'une portant sur les LNH et l'autre sur les leucémies à tricholeucocytes « *hairy cell leukaemia* », une forme particulière de LNH (Hardell et Eriksson, 1999 ; Nordström et coll., 1998). Le regroupement des données de ces deux études a montré une augmentation significative de risque de LNH suite à l'exposition au MCPA avec l'existence d'une relation dose-effet selon qu'il s'agisse d'une exposition de moins de 25 jours ou de plus. Signalons toutefois que la significativité statistique disparaît dans le modèle d'analyse multivariée (Hardell et coll., 2002).

De nombreuses études cas-témoins se sont intéressées à l'impact des phénoxy herbicides sur l'apparition de LNH. L'exposition professionnelle au 2,4-D a fait l'objet de plusieurs études réalisées pour la plupart aux États-Unis et au Canada.

Sur les dix études que nous avons recensées en Amérique du Nord, seules trois ont rapporté un risque diminué de façon non significative (Wood et coll., 1987 ; Zahm et coll., 1993b, Hohenadel et coll., 2011). Les sept autres (Hoar et coll., 1986 ; Weisenburger, 1990 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992 ; McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Pahwa et coll., 2012) ont montré un risque augmenté dont deux seulement ont atteint un seuil de significativité statistique (Hoar et coll., 1986 ; McDuffie et coll., 2001). Dans l'étude de Hohenadel et coll. (2011), alors que l'exposition au 2,4-D seul a montré un risque diminué, l'exposition au 2,4-D combinée à celle du malathion a montré un risque augmenté significativement. Sur les 5 études émanant des États-Unis, 3 ont été poolées (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992) dans l'étude de De Roos et coll. (2003), l'une d'entre elles (Hoar et coll., 1986) ayant rapporté un risque augmenté significativement. Les deux autres études américaines ont montré, l'une une augmentation de risque et l'autre une diminution de risque de LNH au Nebraska et dans l'état de Washington, respectivement sans atteindre le seuil de significativité statistique (Wood et coll., 1987 ; Weisenburger et coll., 1990). Une grande étude cas-témoins impliquant 6 provinces a été menée au Canada (*Cross-Canada Study of Pesticides and Health*, CCSPH) et a fait l'objet de 4 publications impliquant le 2,4-D (McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012). La plus ancienne rapportait un risque de LNH significativement augmenté, dans l'étude de Hohenadel la significativité statistique n'était apparente que pour l'exposition au 2,4-D combinée à celle du malathion et l'étude canadienne la plus récente montrait une augmentation non significative de risque de LNH après exposition au 2,4-D.

Beaucoup moins d'études ont été réalisées en Europe et les résultats rapportés semblent moins cohérents. Des risques augmentés mais sans atteindre le seuil de significativité statistique ont été observés dans l'étude de Miligi et coll. (2003) mais uniquement chez des femmes exposées. Dans cette dernière étude, des risques diminués ont été observés chez les hommes. En 2006, ces mêmes auteurs (Miligi et coll., 2006) ont montré l'importance du port d'un équipement de protection : un risque significativement augmenté de LNH a été observé chez les professionnels ne portant pas d'équipement de protection et exposés au 2,4-D. Une étude récente impliquant 6 pays européens a montré une diminution non significative de risque de lymphomes à cellules B (Cocco et coll., 2012).

La plupart des études concernant une exposition professionnelle au MCPA en rapport avec les LNH émanent du Canada et de pays européens, et plus particulièrement de Suède. Les études canadiennes sont toutes des études cas-témoin de la *Cross-Canada Study of Pesticides and Health*. Des risques légèrement augmentés ont été observés dans deux de ces études (McDuffie et coll., 2001 ; Pahwa et coll., 2012) alors qu'une légère diminution de risque de LNH est observée dans la troisième (McDuffie et coll., 2005). Toutes les

études suédoises ont montré une augmentation statistiquement significative de risque de LNH chez les professionnels exposés au MCPA (Hardell et Ericksson, 1999 ; Hardell, 2008 ; Eriksson et coll., 2008). Selon l'étude d'Eriksson et coll. (2008), si l'augmentation de risque touche tous les types cellulaires, elle n'est significative que pour les lymphomes à cellules B et pour les « *diffuse large B cell lymphoma* ». Les deux études italiennes n'ont montré qu'une très faible augmentation de risque chez les femmes (Miligi et coll., 2003) et chez les professionnels n'ayant pas porté d'équipement de protection (Miligi et coll., 2006).

Toutes les études sur l'exposition professionnelle au mecoprop en relation avec les LNH émanent du Canada et ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (McDuffie et coll., 2001 et 2005 ; Hohenadel et coll., 2011 ; Pahwa et coll., 2012).

### ***Sous-catégories de population à risques potentiellement accrus***

Des risques augmentés (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) ont été observés aussi bien chez des individus possédant des caractéristiques immunologiques particulières (asthme, allergies, rhumes des foins ou les trois) que chez des individus ne présentant pas ces pathologies, suite à une exposition au 2,4-D et au Dicamba (Lee et coll., 2004a ; Pahwa et coll., 2012). L'exposition au MCPA a montré des augmentations de risques uniquement chez les individus aux caractéristiques immunologiques particulières mais pas chez les autres (Pahwa et coll., 2012). Pour ces trois phénoxy herbicides des valeurs légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières par rapport aux valeurs de risque rapportées pour les autres. En revanche, un risque significativement accru a été observé pour toutes les catégories de non-malades (non-asthmatiques, non-allergiques, non-asthmatiques + non-allergiques + non-rhumes des foins) exposés au MCPA (Pahwa et coll., 2012). Ces observations sont difficiles à interpréter d'autant plus que les modifications de risque ne vont pas nécessairement dans le même sens pour une même classe de pesticides. Les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus au hasard, vu le faible nombre de cas observé dans certains groupes mais soulignent l'importance de poursuivre les investigations au sein de ces populations.

En résumé, à une exception près (étude portant sur 2 cas), aucune donnée issue des études de cohorte n'atteint la significativité avec MCPA, 2,4-D. Une étude cas-témoins (2005), nichée dans une cohorte d'agriculteurs de Californie a montré une augmentation statistiquement significative du risque de LNH aussi bien pour les hommes exposés au 2,4-D que pour les femmes, tous types de LNH confondus et plus particulièrement pour les formes extra nodulaires. D'une manière générale, les études cas-témoins individuelles les plus récentes rapportent des augmentations non significatives de risque de LNH après exposition au 2,4-D. L'exposition au 2,4-D combinée à celle du

malathion a montré un risque augmenté significativement dans une étude canadienne. Après exposition au MCPA, des valeurs de risque significativement augmentées ont été observées dans toutes les études suédoises. Les autres études cas-témoins européennes et les études canadiennes ont montré des augmentations de risque de LNH non significatives. Toutes les études portant sur le mecoprop (MCP) sont des études canadiennes qui montrent un accroissement significatif du risque de LNH. Pour les 4 phénoxy herbicides (2,4-D, dicamba, MCPA, MCP) des valeurs de risque légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières (sans significativité statistique).

### **Autres pesticides ou classes de pesticides ayant suscité un intérêt particulier**

#### ***Aminophosphonates glycine - glyphosate***

Le glyphosate est la principale matière active du *Roundup*, un herbicide à large spectre, largement utilisé dans plus de 130 pays pour divers types d'applications (agriculture, industrie, forêt, serres, dégagement des voies de passage, résidentielles...). Les études épidémiologiques sur la relation entre exposition au glyphosate et développement de cancers ont tout récemment fait l'objet d'une revue (Mink et coll., 2012). Cette revue n'a pas mis en évidence de relation entre l'exposition au glyphosate et les cancers pris dans leur ensemble ni pour un site spécifique. Les résultats des études de biomonitoring soulignent l'importance de préciser non seulement la durée et la fréquence d'utilisation du pesticide mais aussi sa formulation. Les résultats des études épidémiologiques concernant les LNH sont rapportés dans le tableau 4.XII et synthétisés ci-dessous.

#### ***Études de cohorte***

À notre connaissance, aucune étude portant sur une cohorte de travailleurs en industrie de production de glyphosate n'a fait l'objet de publication dans la littérature scientifique.

Une seule étude de cohorte prospective de la AHS a rapporté des risques de LNH diminués suite à l'exposition des applicateurs au glyphosate, quelle que soit la mesure d'exposition (durant la vie, tenant compte ou non de l'intensité d'exposition) et sans qu'il y ait de tendance à l'augmentation de risque avec la dose. Une très légère augmentation de risque apparaît lors de la comparaison entre applicateurs exposés par rapport aux non exposés (*ever versus never*). Aucune des valeurs de risque n'a atteint un degré de significativité statistique (De Roos et coll., 2005).

Certains auteurs ont regroupé les données de plusieurs études cas-témoins ayant suivi la même méthodologie afin de pallier partiellement aux limitations

résultant du faible nombre de cas disponibles dans les études individuelles. Ainsi, les données de trois études (cas-témoins) réalisées en Amérique du Nord (au Nebraska, dans l'Iowa et Minnesota et au Kansas) ont été « poolées » afin d'étudier le risque lié à une exposition professionnelle d'agriculteurs au glyphosate (De Roos et coll., 2003). Ces auteurs ont montré l'existence d'une augmentation significative du risque de LNH chez ces agriculteurs, quel que soit le modèle statistique utilisé (régression logistique ou hiérarchique), après ajustement pour l'exposition aux 46 autres pesticides étudiés, à l'âge et à l'État. Une observation similaire a été faite en Suède, après regroupement des résultats de deux études portant sur une exposition professionnelle aux pesticides (Hardell et coll., 2002). L'augmentation de risque de LNH suite à une exposition au glyphosate n'a toutefois atteint un degré de significativité statistique que suite à une analyse univariée mais pas multivariée.

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté des données sur les LNH résultants d'expositions au glyphosate. Trois études émanent d'Amérique du Nord, de l'Iowa et du Minnesota (Cantor et coll., 1992) du Canada (McDuffie et coll., 2001 ; Hohenadel et coll., 2011), trois de Suède (Hardell et Eriksson, 1999 ; Nordstrom et coll., 1998 ; Eriksson et coll., 2008), une de France (Orsi et coll., 2009) et l'étude Epilymph qui concerne 6 pays européens (Cocco et coll., 2012). Les résultats de certaines études cas-témoins réalisées dans un même pays sont partiellement redondants. Pratiquement toutes ces études cas-témoins montrent une augmentation du risque de LNH mais un degré de significativité statistique n'a été observé que par Eriksson et coll. (2008) chez des professionnels exposés, dans l'ensemble, pour une exposition de plus de 10 jours, dans l'analyse univariée, et pour les lymphomes de type B et plus particulièrement pour les SLL/LLC, de même que pour les LNH de type non spécifié. Dans la première étude canadienne, McDuffie et coll. (2001) ont rapporté une augmentation significative du risque de LNH pour des fréquences d'exposition de plus de 2 jours par an. Dans la deuxième étude canadienne, Hohenadel et coll. (2011) ont montré que l'exposition au glyphosate seul n'augmentait pas le risque alors que son utilisation en combinaison avec le malathion induisait une augmentation significative du risque. Deux études ont distingué les différents types de LNH (Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009). Des risques significativement augmentés n'ont été rapportés que dans l'étude d'Eriksson et les types de lymphomes impliqués (SLL/LLC ; LNH non spécifié), avec des intervalles de confiance étendus.

En résumé, l'absence d'augmentation de risque de LNH observée dans l'étude de cohorte AHS ne semble pas en accord avec les résultats des études cas-témoins. Des augmentations significatives de risque de LNH ont été observées dans les études cas-témoins poolées. Toutefois, dans ces études, les OR diminuent dans les analyses de régression hiérarchiques ou multivariées. Les auteurs ont également rapporté que les types de lymphomes impliqués seraient plutôt de type SLL/LLC et LNH non spécifié.

## Pyréthroïdes

Très peu d'études épidémiologiques ont porté sur ces classes de pesticides (tableau 4.XIII). Aucune de ces études n'a rapporté d'effet significatif. Une diminution de risque a été observée dans la cohorte nord américaine AHS, quelle que soit la mesure d'exposition et aucune tendance à l'augmentation de risque n'a été observée avec l'accroissement de l'exposition (Rusiecki et coll., 2009). Les études cas-témoins identifiées sont européennes. La grande majorité de ces études, poolées (Hardell et coll., 2002) ou non (Miligi et coll., 2003 ; Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009) ont montré une augmentation de risque de LNH sans jamais atteindre un degré de significativité statistiques. Les associations les plus fortes ont été observées pour les lymphomes de type LF (Eriksson et coll., 2008 ; Orsi et coll., 2009), de type SLL/LLC, de même que pour les lymphomes à cellules T et les LNH non spécifiés (Eriksson et coll., 2008).

En résumé, très peu d'études épidémiologiques ont porté sur ces (classes de) pesticides et aucune ne laisse suspecter l'existence possible d'une relation avec le développement de LNH.

**En conclusion**, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de LNH ont rapporté une augmentation du risque, le seuil de significativité statistique est atteint pour cinq sur les sept. Toutefois, une grande prudence s'impose dans l'interprétation des résultats en raison de la forte hétérogénéité existant entre les résultats des enquêtes épidémiologiques.

Les dernières données disponibles émanant de l'AHS ont montré que l'incidence des LNH et la mortalité observée chez les applicateurs exploitants agricoles, les applicateurs professionnels et chez leurs conjoints potentiellement exposés aux pesticides dans leur ensemble n'est pas statistiquement différente de celle de la population générale. En revanche, quand ces valeurs sont exprimées par rapport à celles de l'ensemble des cancers ou de l'ensemble de la mortalité toutes causes (incidence et mortalité relative) une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour plusieurs formes de LNH. Les résultats d'incidence suggèrent que le risque serait limité aux lymphomes impliquant les cellules B.

Des associations significatives ont été rapportées avec des familles ou des substances actives de pesticides. Plusieurs études se sont intéressées au lien entre exposition aux organochlorés et LNH. Une augmentation significative du risque de LNH a été rapportée après exposition au lindane dans l'étude de cohorte prospective AHS portant sur les applicateurs ainsi que dans plusieurs études cas-témoins poolées et non poolées menées chez les agriculteurs. Les autres organochlorés identifiés comme pouvant être associés au développement de LNH parmi les agriculteurs, sont le DDT, l'aldrine (1 étude), le chlordane

(1 étude) et le HCH<sup>27</sup>. Il n'est pas exclu que certaines catégories de populations présentant des antécédents familiaux de cancers lymphohématopoïétiques, asthmatiques, porteurs de translocation t(14 ;18) puissent présenter un risque accru de LNH suite à l'exposition à certains organochlorés (lindane, DDT, chlordane, dieldrine, toxaphène). Des études cas-témoins notamment aux États-Unis et au Canada, ont rapporté des risques significativement augmentés avec les organophosphorés. Le seuil de significativité statistique n'a toutefois été atteint que pour le diazinon et pour le malathion utilisés avant 1965. L'utilisation conjointe de malathion et de carbaryl, un insecticide carbamate, a montré un effet synergique. Par ailleurs, un risque significativement accru a été observé chez les individus porteurs d'une translocation chromosomiques t(14 ;18) exposés au fonofos. Dans les populations allergiques ou asthmatiques exposées aux organophosphorés les résultats sont divergents. Concernant l'exposition aux carbamates et dithiocarbamates, l'augmentation de risque de LNH la plus cohérente a été observée chez les applicateurs pour l'herbicide butylate et, dans une moindre mesure pour les insecticides carbofuran et carbaryl. D'une manière générale, les études conduites après 2005 montrent des augmentations non significatives de risque de LNH après exposition au phénoxyherbicide 2,4-D sauf une étude canadienne qui rapporte un risque augmenté significativement pour une exposition combinée : 2,4-D avec l'insecticide organophosphoré malathion. Des augmentations de risque de LNH ont été observées avec le MCPA dans plusieurs études européennes et canadiennes, cependant les valeurs de risque n'étaient significatives que dans les études suédoises. Les études canadiennes portant sur le mecoprop (MCPP) montrent un accroissement significatif du risque de LNH. Pour les quatre phénoxyherbicides (2,4-D, dicamba, MCPA, MCPP) étudiés au sein de populations à risques potentiellement accrus, des valeurs de risque légèrement supérieures ont été observées chez ceux qui présentaient des caractéristiques immunologiques particulières (sans significativité statistique).

## BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA JF, RIORDAN SG, ANNE M, LYNCH CF, COLLINS JJ, et coll. Evaluation of mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 728-733

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers : a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ACQUAVELLA JF, DELZELL E, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

- ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** (suppl 1) : 39-45
- ALEXANDER DD, MINK PJ, ADAMI HO, CHANG ET, COLE P, et coll. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007, (suppl 12) : 1-39
- AMOATENG-ADJEPONG Y, SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 471-478
- BARIS D, ZAHM SH, CANTOR KP, BLAIR A. Agricultural use of DDT and risk of non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of three case-control studies in the United States. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 522-527
- BECHER H, FLESCH-JANYS D, KAUPPINEN T, KOGEVINAS M, STEINDORF K, et coll. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 312-321
- BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF, JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BLAIR A, CANTOR KP, ZAHM SH. Non-hodgkin's lymphoma and agricultural use of the insecticide lindane. *Am J Ind Med* 1998, **33** : 82-87
- BOERS D, PORTENGEN L, BUENO-DE-MESQUITA HB, HEEDERIK D, VERMEULEN R. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010, **67** : 24-31
- BOFFETTA P, DE VOCHT F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 369-372
- BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMECI M, et coll. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289
- BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034
- BONNER MR, WILLIAMS BA, RUSIECKI JA, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, et coll. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010, **21** : 871-877
- BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94 : an update. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 24-30
- BURNS C, BODNER K, SWAEN G, COLLINS J, BEARD K, et coll. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590
- CANTOR KP, BLAIR A, EVERETT G, GIBSON R, BURMEISTER LF, et coll. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992, **52** : 2447-2455
- CANTOR KP, STRICKLAND PT, BROCK JW, BUSH D, HELZLSOUER K, et coll. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines:

beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 179-183

CHANG CM, WANG SS, DAVE BJ, JAIN S, VASEF MA, et coll. Risk factors for non-Hodgkin lymphoma subtypes defined by histology and t(14;18) in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2011, **129** : 938-947

CHIU BC, DAVE BJ, BLAIR A, GAPSTUR SM, ZAHM SH, WEISENBURGER DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, **108** : 1363-1369

COCCO P, KAZEROUNI N, ZAHM SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 1-4

COCCO P, BRENNAN P, IBBA A, DE SANJOSE LS, MAYNADIE M, et coll. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med* 2008, **65** : 132-140

COCCO P, SATTÀ G, DUBOIS S, PILI C, PILLERI M, et coll. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med* 2012 Nov 1. [Epub ahead of print]

COLT JS, SEVERSON RK, LUBIN J, ROTHMAN N, CAMANN D, et coll. Organochlorines in carpet dust and non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology* 2005, **16** : 516-525

DE ROOS AJ, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, HOLMES FF, et coll. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003, **60** : E11

DE ROOS AJ, HARTGE P, LUBIN JH, COLT JS, DAVIS S, et coll. Persistent organochlorine chemicals in plasma and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 2005, **65** : 11214-11226

DELANCEY JO, ALAVANJA MC, COBLE J, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Occupational exposure to metribuzin and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2009, **19** : 388-395

DREIHER J, KORDYSH E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol* 2006, **116** : 153-164

DROUET F, CAHU X, POINTREAU Y, DENIS F, MAHE M-A. Lymphomes malins non hodgkiniens. *Cancer Radiother* 2010, (Suppl 1) : S210-29

ENGEL SM, BERKOWITZ GS, BARR DB, TEITELBAUM SL, SISKIND J, et coll. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007, **165** : 1397-1404

ERIKSSON M, HARDELL L, CARLBERG M, AKERMAN M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer* 2008, **123** : 1657-1663

FAGIOLI F, RIGOLIN GM, CUNEO A, SCAPOLI G, SPANEDDA R et coll. Primary gastric lymphoma: distribution and clinical relevance of different epidemiological factors. *Haematologica* 1994, **79** : 213-217

FERLAY J, BRAY F, PISANI P AND PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001

FERLAY J, SHIN H-R, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008a. *Int J Cancer* 2010a, **127** : 2893-2917

FERLAY J, PARKIN DM, STELLAROVA-FOUCHER E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008b. *Eur J Cancer* 2010b, **46** : 765-781

FREEMANLE, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, LUBIN JH, KOUTROS S et coll. Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the agricultural health study (1994-2007). *Environ Health Perspect* 2011, **119** : 1253-1259

FRICTSCHI L, BENKE G, HUGHES AM, KRICKER A, TURNER J, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 849-857

HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNDGREN E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981, **43** :169-176

HARDELL L, ERIKSSON M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999, **85** : 1353-1360

HARDELL L, ERIKSSON M, NORDSTROM M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002, **43** : 1043-1049

HARDELL L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma--historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention. *Acta Oncol* 2008, **47** : 347-354

HARDELL K, CARLBERG M, HARDELL L, BJORNFOOTH H, ERICSON J, I, et coll. Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein-Barr virus antigens and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Oncol Rep* 2009, **21** : 1567-1576

HARRISNL, JAFFEES, STEINH, BANKSPM, CHANJK, et coll. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, **84**(5) :1361-92

HILL C, DOYON F, MOUSANNIF A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, mai 2009, 272 p

HOAR S, BLAIR A, HOLMES F, BOYSEN C, ROBEL R et coll. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986, **256** : 1141-1147. Erratum in : *JAMA* 1986, **256** : 3351

HOFMANN J, GUARDADO J, KEIFER M, WESSELING C. Mortality among a cohort of banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 321-328

HOHENADEL K, HARRIS SA, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, PAHWA P, et coll. Exposure to multiple pesticides and risk of non-hodgkin lymphoma in men from six canadian provinces. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 2320-2330

INCA. « La situation du cancer en France en 2011 ». Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001

JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, FENTY J, WARREN F, et coll. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 7-15

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA, MCAFEE O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 442-444

KHUDER SA, SCHAUB EA, KELLER-BYRNE JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 255-261

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KOGEVINAS M, KAUPPINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI PA, et coll. 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

KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, SANDLER DP, HOPPIN JA, et coll. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105

LEE WJ, CANTOR KP, BERZOFKY JA, ZAHM SH, BLAIR A. Non-Hodgkin's lymphoma among asthmatics exposed to pesticides. *Int J Cancer* 2004a, **111** : 298-302

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004b, **96** : 1781-1789

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004c, **159** : 373-380

LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS NS, et coll. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 300-306

LIU S, SEMENCIW R, MAO Y. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Canada, 1970-1996: age-period-cohort analysis. *Hematol Oncol* 2003, **21** : 57-66

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1248-1252

LYNCH SM, MAHAJAN R, FREEMAN LE, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009, **109**: 860-868.

LYNGE E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (suppl 2) : 683-688

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, GRIZZLE W, CHEN VW, WU XC. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 1048-1058

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL. Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003, **66** : 501-517

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MCDUFFIE HH, PAHWA P, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ, FINCHAM S, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1155-1163

MCDUFFIE HH, PAHWA P, ROBSON D, DOSMAN JA, FINCHAM S, et coll. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 806-816

MERHI M, RAYNAL H, CAHUZAC E, VINSON F, CRAVEDI JP, et coll. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 1209-1226

MILIGI L, COSTANTINI AS, BOLEJACK V, VERALDI A, BENVENUTI A, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 627-636

MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, BENVENUTI A, VINEIS P. Cancer and pesticides : an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1076** : 366-377

MILLS PK, YANG R, RIORDAN D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*. 2005, **16**(7) : 823-830

MINK PJ, MANDEL JS, SCEURMAN BK, LUNDIN JI. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012, **63** : 440-452

MONNEREAU A, DANZON A, DELAFOSSE P, MAYNADIE M, TROUSSARD X. Lymphomes malins non-Hodgkiniens. 2008

MULLER AMS, IHORST G, MERTELSMANN R, ENGELHARDT M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005, **84** : 1-12

NANNI O, AMADORI D, LUGARESI C, FALCINI F, SCARPI E, SARAGONI A, BUIATTI E. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 652-657

NORDSTROM M, HARDELL L, MAGNUSON A, HAGBERG H, RASK-ANDERSEN A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Br J Cancer* 1998, **77** : 2048-2052

OLSEN GW, BODNER KM, STAFFORD BA, CARTMILL JB, GONDEK MR. Update of the mortality experience of employees with occupational exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Am J Ind Med* 1995, **28** : 399-410

ORSI L, DELABRE L, MONNEREAU A, DELVAL P, BERTHOU C, et coll. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 291-298

PAHWA M, HARRIS SA, HOHENADEL K, MCLAUGHLIN JR, SPINELLI JJ et coll. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *Int J Cancer* 2012, **131** : 2650-2659

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

QUINTANA PJ, DELFINO RJ, KORRICK S, ZIOGAS A, KUTZ FW, et coll. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 854-861

RAFNSSON V. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2781-2785

RAPITI E, FANTINI F, DELL'ORCO V, FANO V, BLASETTI F, et coll. Cancer mortality among chemical workers in an Italian plant. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 281-285

REYES F. Les lymphomes non-Hodgkiniens. John Libbey Eurotext, ed. 2001, pp110

ROTHMAN N, CANTOR KP, BLAIR A, BUSH D, BROCK JW, et coll. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997, **350** : 240-244

RUSIECKI JA, DE RA, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

SAIKA K, ZHANG M. Comparison of time trends in non-Hodgkin's lymphoma mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2011, **41**(1) : 154-155

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 321-330

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 143-151

- SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612
- SATHIAKUMAR N, MACLENNAN PA, MANDEL J, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011, **41 Suppl 1** : 1-34
- SCHROEDER JC, OLSHAN AF, BARIC R, DENT GA, WEINBERG CR, et coll. Agricultural risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 2001, **12** : 701-709
- SPINELLI JJ, NG CH, WEBER JP, CONNORS JM, GASCOYNE RD, et coll. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2007, **121** : 2767-2775
- SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, IARC, 2008
- US-EPA. Office of pesticide programs. Chemicals evaluated for carcinogenic potential. 2004
- VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JG, KANT I. Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, **82** : 217-225
- VAN BEMMEL DM, VISVANATHAN K, BEANE FREEMAN LE, COBLE J, HOPPIN JA, et coll. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008, **116** : 1541-1546
- WADDELL BL, ZAHM SH, BARIS D, WEISENBURGER DD, HOLMES F, et coll. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 509-517
- WAGGONER JK, KULLMAN GJ, HENNEBERGER PK, UMBACH DM, BLAIR A, et coll. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011, **173** : 71-83
- WEISENBURGER DD. Environmental epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in eastern Nebraska. *Am J Ind Med* 1990, **18** : 303-305
- WESSELING C, AHLBOM A, ANTICH D, RODRIGUEZ AC, CASTRO R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1125-1131
- WICKLUND KG, DALING JR, ALLARD J, WEISS NS. Respiratory cancer among orchardists in Washington State, 1968 to 1980. *J Occup Med* 1988, **30** : 561-564
- WONG O, BROCKER W, DAVIS HV, NAGLE GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 15-24
- WOODS JS, POLISSAR L, SEVERSON RK, HEUSER LS, KULANDER BG. 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
- ZAHM SH, WEISENBURGER DD, BABBITT PA, SAAL RC, VAUGHT JB, et coll. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990, **1** : 349-356

ZAHM H, WEISENBURGER DD, CANTOR KP, HOLMES FF, BLAIR A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* 1993a, **19** : 108-114

ZAHM SH, WEISENBURGER DD, SAAL RC, VAUGHT JB, BABBITT PA, et coll. The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. *Arch Environ Health* 1993b, **48** : 353-358

ZAHM SH. Mortality study of pesticide applicators and other employees of a lawn care service company. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 1055-1067

ZHENG T, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, ZHANG Y, et coll. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 641-649

ZHU K, LEVINERS, BRANNE EA, GU Y, CAPLAN LS, et coll. Risk factors for non-Hodgkin's lymphoma according to family history of haematolymphoproliferative malignancies. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 818-824

**Tableau 4.II : Méta-analyses réalisées sur le risque de lymphomes non-hodgkiniens (LNH) en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides**

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombres d'études <sup>a</sup>	Type d'étude / Famille chimique	Méta-risque relatif de LNH [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p ( $\chi^2$ )
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll., 1992)	Agriculteurs 1980-1994	23	Ensemble	1,03 [0,96-1,12]	5 x 10 <sup>-5</sup>
		8	Cohortes	0,95 [0,90-1,00]	
		8	Cas-témoins	<b>1,13 [1,00-1,27]</b>	
Blair et coll., 1992	Agriculteurs 1981-1990	14	Ensemble	1,05 [0,98-1,12]	(0,64)
Boffetta et de Vocht, 2007 (mise à jour de Khuder et coll., 1998) <sup>b</sup>	Agriculteurs : - cultivateurs - éleveurs 1982-2004	47	Ensemble	<b>1,11 [1,05-1,17]</b>	<0,001
		4		0,96 [0,83-1,09]	<0,001
		6		<b>1,31 [1,08-1,60]</b>	<0,001
Keller-Byrne et coll., 1997 <sup>b</sup>	Agriculteurs 1983-1994	6	Ensemble	<b>1,34 [1,17-1,55]</b>	NR
Khuder et coll., 1998 <sup>b</sup>	Agriculteurs 1982-1997	36	Ensemble	<b>1,10 [1,03-1,19]</b>	NR
		8	Cohortes	0,95 [0,85-1,07]	
		18	Cas-témoins	<b>1,19 [1,06-1,33]</b>	
		3	Phénoxy herbicides	<b>1,41 [1,09-1,81]</b>	
Mehri et coll., 2007	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1992-2005	6	Ensemble	<b>1,35 [1,17-1,55]</b>	0,00
Jones et coll., 2009	Ouvriers en industrie de fabrication de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	26	Ensemble	<b>1,98 [1,45-2,69]</b>	0,278
		20	Phénoxy herbicides	<b>2,01 [1,38-2,93]</b>	0,322
Pearce et McLean, 2005	Agriculteurs exposés aux phénoxy herbicides	15	Phénoxy herbicides	<b>1,68 [1,34-2,10]<sup>c</sup></b>	1,6 x 10 <sup>-5</sup>
		2	Cohortes	1,33 [0,97-1,83] <sup>c</sup>	0,737
		13	Cas-témoins	<b>1,74 [1,36-2,23]<sup>c</sup></b>	0,014

<sup>a</sup> Nombre d'études mentionnées ; <sup>b</sup> Méta-analyse portant spécifiquement sur les lymphomes non-hodgkiniens ; <sup>c</sup> Valeurs calculées par Geneviève Van Maele Fabry à partir des données rapportées dans la revue ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée

**Tableau 4.IV : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et lymphomes non-hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS EN PRODUCTION ET APPLICATEURS</b>				
DDT	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichée dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR 1,0 [0,4-2,8]
Lindane	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichée dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR 1,6 [0,3-8,8]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Organochlorés	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) :		
		Non exposé	16	RR 1,00 [référence]
		1-110	8	RR 1,20 [0,50-2,80]
		111-450	10	RR 1,50 [0,60-3,50]
		>450	11	RR 1,50 [0,60-3,80]
				p-trend=0,32
Organochlorés	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition	16	RR 1,00 [référence]
			9	RR 1,30 [0,60-3,10]
			7	RR 1,10 [0,40-2,90]
			13	RR 1,70 [0,70-4,20]
				p-trend=0,29
Organochlorés	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	58	RR 0,8 [0,5-1,3]
Aldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	21	RR 0,6 [0,3-1,0]
Chlordane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	27	RR 0,7 [0,4-1,2]
DDT	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	37	RR 0,9 [0,6-1,5]
Dieldrine	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	7	RR 0,6 [0,2-1,3]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Heptachlore	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	18	RR 0,8 [0,4-1,4]
Lindane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	24	RR 1,3 [0,8-2,1]
Lindane	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non exposé	34	RR 1,00 [référence]
		1-22	6	RR 1,90 [0,80-4,70]
		>22	7	RR 2,10 [0,80-5,50] p-trend=0,12
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition	34	RR 1,00 [référence]
			5	RR 1,60 [0,60-4,10]
			8	RR <b>2,60 [1,10-6,40]</b> p-trend=0,04
Toxaphène	Purdue et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Exposé/non-exposé	24	RR 1,5 [0,9-2,5]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES</b>				
HCH (hexachlorocyclo hexane) (éleveurs)	Rafnsson, 2006 Cas-témoins « nichée » dans une cohorte propriétaires de moutons	Pour les individus possédant 100 moutons ou plus par rapport à ceux qui en possèdent moins de 100 (Ajustement pour l'âge)	37	OR <b>3,86 [1,59-8,53]</b>
		Fonction du nombre de moutons :		
		<100	8	OR 1,00 [référence]
		100-199	22	OR <b>3,83 [1,58-9,31]</b>
		200-683	15	OR <b>3,44 [1,31-9,04]</b>
Toxaphène	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers in America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]
		Ensemble		OR 0,94 [0,48-1,86]
		Hommes		OR 1,12 [0,51-2,45]
		Femmes		OR 0,74 [0,17-3,26]
		LNH nodulaire		OR 1,06 [0,46-2,47]
		LNH extranodulaire		OR 0,80 [0,25-2,53]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLEES</b>					
Aldrine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation d'aldrine	47	OR 0,5 [0,3-0,9]	
Chlordane	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de chlordane	39	OR 1,5 [0,8-2,6]	
DDT	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de DDT	98	OR 1,0 [0,7-1,3]	
DDT	Baris et coll., 1998 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Utilisation en culture et élevage	161	OR <b>1,2 [1,0-1,6]</b>	
		dont manipulation personnelle	140	OR <b>1,3 [1,0-1,6]</b>	
		Utilisation en élevage	110	OR 1,2 [0,9-1,6]	
		dont manipulation personnelle	96	OR 1,2 [0,9-1,6]	
		Utilisation en culture	74	OR <b>1,5 [1,1-2,1]</b>	
		dont manipulation personnelle	63	OR <b>1,6 [1,1-2,3]</b>	
		Type de LNH :			
		Folliculaires	47	OR 1,3 [0,8-1,9]	
		Diffus	53	OR 1,2 [0,8-1,7]	
		Petits lymphocytes	22	OR 1,6 [0,8-2,9]	
		Autres	39	OR 1,3 [0,8-2,0]	
		(Ajustement pour âge et État de résidence)			
		Durée d'utilisation (années) :			
		1-4	36	OR 0,9 [0,4-2,0]	
		5-9	31	OR 1,0 [0,4-2,5]	
10-14	29	OR 0,9 [0,4-2,3]			
≥15	39	OR 1,2 [0,5-2,8]			
Nombre de jours d'utilisation par an :					
≤5	12	OR 0,3 [0,0-6,0]			
>5	11	OR 0,7 [0,0-15,0]			
Ensemble (au moins une fois) (ajustements pour d'autres pesticides, <i>self</i> ou <i>proxy respondents</i> ) (Ajustement pour organophosphorés et 2,4-D)	161	OR 0,9 [0,4-1,8]			

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
DDT (travailleurs)	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés	Utilisation de DDT 1 LNH + 1 leucémie à tricholeucocytes	77	OR 1,27 [0,92-1,73]
Dieldrine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de dieldrine	21	OR 1,8 [0,8-3,9]
Heptachlore	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de heptachlore	28	OR 1,1 [0,6-2,4]
Lindane	Blair et coll., 1998 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Ensemble (sans ajustement pour d'autres pesticides)	93	OR <b>1,5 [1,1-2,0]</b>
		Première utilisation :		
		≥20 ans	59	OR <b>1,7 [1,1-2,5]</b>
		<20 ans	18	OR 1,3 [0,7-2,3]
		Nombre de jours d'utilisation par an :		
		≤4	8	OR 1,6 [0,6-4,0]
		≥5	5	OR 2,0 [0,6-6,4]
		Types de LNH :		
		Folliculaires	36	OR <b>1,6 [1,0-2,5]</b>
		Diffus	28	OR 1,5 [0,9-2,5]
Petits lymphocytes	14	OR 1,9 [0,9-4,0]		
Autres	15	OR 1,1 [0,6-2,1]		
Utilisation en culture		NR	OR <b>1,9 [1,1-3,3]</b>	
Utilisation en élevage		NR	OR 1,3 [0,9-1,8]	
Utilisation d'un équipement de protection :				
Oui		25	OR 1,4 [0,8-2,3]	
Non		63	OR <b>1,5 [1,0-2,2]</b>	

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de lindane	59	OR 1,2 [0,7-2,0]
Méthoxychlore	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de méthoxychlore	9	OR 0,8 [0,3-2,1]
Toxaphène	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Hoar et coll., 1986 ; Cantor et coll., 1992 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de toxaphène	17	OR 1,1 [0,5-2,4]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organochlorés (DDT et chlordane)	Woods et coll., 1987	Agriculteurs Utilisation du DDT et du chlordane	NR	OR 1,46 [0,80-2,80]
Organochlorés	Weisenburger, 1990	Exposition agricole		OR 1,4 [0,8-2,3]
Organochlorés	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	96	OR <b>1,4 [1,0-1,9]</b>
		Élevage	112	OR <b>1,3 [1,0-1,7]</b>
Organochlorés	Zahm et coll., 1993 <sup>b a</sup>	Femmes, utilisation en exploitation agricole	20	OR 1,6 [0,8-3,1]
		Manipulation personnelle	5	OR 1,7 [0,5-5,8]
		Utilisation en culture	7	OR 1,2 [0,4-3,2]
		Élevage bovin	7	OR 3,0 [0,9-9,3]
Organochlorés	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	50	OR 1,16 [0,81-1,66]
		Ajustement supplémentaire : variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies,...)	50	OR 1,27 [0,87-1,84]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Organochlorés	Fritschi et coll., 2005 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle		
		Ensemble :		
		Exposition non-substantielle	14	OR 1,07 [0,50-2,32]
		Exposition substantielle	6	OR 3,27 [0,66-16,4]
		Type de LNH :		
		B-cell, exposition non-substantielle	NR	OR 1,13 [0,52-2,45]
		B-cell, exposition substantielle		OR 3,46 [0,69-17,3]
		DLBCL, exposition non-substantielle		OR 1,20 [0,42-3,44]
		DLBCL, exposition substantielle		OR 1,62 [0,15-18,1]
		LF, exposition non-substantielle		OR 1,84 [0,72-4,75]
		LF, exposition substantielle		OR 3,46 [0,48-25,2]
Organochlorés	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup>	Exposition aux organochloré(s) :		
		0	407	OR 1,00 [référence]
		1	66	OR 1,33 [0,97-1,81]
		2 et +	40	OR 1,36 [0,92-2,02]
				p-trend=0,15
Organochlorés	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition		
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	12	OR 1,0 [0,5-2,3]
		Lymphomes à cellules B	11	OR 1,1 [0,5-2,6]
		DLBCL	2	OR 0,7 [0,2-3,3]
		LLC	5	OR 1,9 [0,6-5,6]
Organochlorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée	106	OR 1,29 [0,99-1,67]
Aldrine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation en culture	47	OR 1,1 [0,7-1,7]
Aldrine	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	10	OR <b>3,81 [1,34-10,79]</b>
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	10	OR <b>4,19 [1,48-11,96]</b>

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Chlordane	Woods et coll., 1987	Exposition professionnelle	NR	OR 1,6 [0,7-3,8]
Chlordane	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	21	OR 1,7 [0,9-3,2]
		Élevage	31	OR <b>1,7 [1,0-2,9]</b>
Chlordane	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	36	OR 1,06 [0,71-1,59]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	36	OR 1,11 [0,74-1,69]
DDT	Woods et coll., 1987	Exposition professionnelle		OR <b>1,82 [1,04-3,2]</b>
DDT	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	57	OR <b>1,7 [1,2-2,6]</b>
		Élevage	79	OR 1,2 [0,9-1,7]
DDT	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	32	OR <b>1,63 [1,03-2,57]</b>
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	32	OR <b>1,73 [1,08-2,76]</b>
DDT	Hardell et coll., 1981	Exposition au DDT	22	OR 1,8 [0,9-3,4] <sup>b</sup>
DDT	Miligi et coll., 2003	Hommes	21	OR 0,6 [0,3-1,1]
		Femmes (LNH et LLC)	5	OR 0,3 [0,1-0,8]
DDT	Hardell et Eriksson, 1999	Exposition au DDT	66	OR 1,1 [0,7-1,7]
DDT	Hohenadel et coll., 2011	DDT seul	13	OR 1,72 [0,86-3,42]
		DDT+malathion		OR <b>2,11 [1,17-3,80]</b>
DDT	Cocco et coll., 2012	Exposition professionnelle aux pesticides Lymphomes à cellules B	3	OR 1,2 [0,2-5,9]
DDT	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée	33	OR <b>1,69 [1,07-2,67]</b>
Dieldrine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	17	OR 1,4 [0,7-2,8]
Heptachlore	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture	25	OR 1,3 [0,7-2,2]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Hommes (LNH et LLC) Femmes	9	OR 2,0 [0,6-7,7] OR /
Lindane	Hoar et coll., 1986	cité ds Dreier et Kordysh, 2006	3	OR 6,1 [1,3-29]
Lindane	Zahm et coll., 1990	cité ds Dreier et Kordysh, 2006	19	OR 1,3 [0,7-2,4]
Lindane	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Culture Élevage	21 55	OR <b>2,0 [1,0-3,7]</b> OR <b>1,4 [1,0-2,1]</b>
Lindane	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	15 15	OR <b>2,05 [1,01-4,16]</b> OR <b>2,06 [1,01-4,22]</b>
Méthoxychlor	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	65 65	OR 1,08 [0,79-1,47] OR 1,02 [0,74-1,41]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES OU NON</b>				
Organochlorés	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques Agriculteurs asthmatiques	205 17	OR 1,2 [0,9-1,5] OR 1,5 [0,8-2,8]
Organochlorés	Zhu et coll., 2001	Avec historique familial de cancer lymphohématopoïétique Sans historique familial	9 44	OR <b>2,3 [1,0-5,0]</b> OR 0,7 [0,5-1,0]
Organochlorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux organochlorés auto-rapportée : Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foies Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies Chez des asthmatiques Chez des non asthmatiques Chez des allergiques Chez des non allergiques	41 65 10 96 32 74	OR 1,42 [0,91-2,23] OR 1,20 [0,87-1,67] OR 2,80 [0,98-7,85] OR 1,23 [0,93-1,62] OR 1,42 [0,85-2,35] OR 1,24 [0,91-1,69]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Organochlorés	Chiu et coll., 2006a (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs témoins	17	OR <b>3,8 [1,3-10,9]</b>
Aldrine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	t(14;18)négatif LNH vs témoins	18	OR 1,2 [0,6-2,4]
		Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	11	OR 1,5 [0,8-2,7]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	10	OR 0,7 [0,4-1,4]
Aldrine	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 1,9 [0,7-4,9]
		Agriculteurs non-asthmatiques	66	OR 1,0 [0,7-1,5]
Chlordane	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs asthmatiques	10	OR 2,1 [0,9-5,1]
		Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
Chlordane	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	t(14;18)positif LNH vs. témoins	8	OR 1,4 [0,7-2,9]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	13	OR 1,5 [0,9-2,6]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		1,0 [0,4-2,5]
DDT	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	67	OR <b>1,5 [1,1-2,2]</b>
		Agriculteurs asthmatiques	9	OR <b>2,7 [1,0-7,2]</b>
DDT	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	158	OR 1,2 [0,9-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	11	OR 1,2 [0,6-2,4]
DDT	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	13	OR 1,1 [0,6-1,9]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	22	OR 1,2 [0,8-1,7]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 0,9 [0,4-1,9]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
DDT	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition aux DDT auto-rapportée :		
		Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foins	15	OR <b>2,53 [1,17-5,47]</b>
		Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies	18	OR 1,31 [0,73-2,36]
		Chez des asthmatiques	4	OR <b>11,1 [1,59-78,1]</b>
		Chez des non asthmatiques	29	OR 1,49 [0,92-2,40]
		Chez des allergiques	13	OR <b>2,70 [1,20-6,10]</b>
Dieldrine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	7	OR <b>3,7 [1,9-7,0]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	1	OR NR
Dieldrine	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	30	OR 1,2 [0,7-1,9]
		Agriculteurs asthmatiques	5	OR 4,2 [0,98-18,2]
Dieldrine	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 2,4 [0,8-7,9]
Heptachlore	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs non-asthmatiques	44	OR 1,3 [0,9-2,0]
		Agriculteurs asthmatiques	6	OR 2,6 [0,8-8,4]
Lindane	Schroeder et coll., 2001 (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	14	OR <b>2,3 [1,3-3,9]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	12	OR 1,0 [0,5-1,7]
Lindane	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> 2 cas-témoins poolés (Zahm et coll., 1990 ; Cantor et coll., 1992)	t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 2,1 [0,9-5,1]
		Agriculteurs non-asthmatiques	84	OR 1,3 [0,97-1,8]
		Agriculteurs asthmatiques	11	OR <b>2,4 [1,0-5,7]</b>

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Lindane	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 3,5 [1,4-8,4]
Toxaphène	Schroeder et coll., 2001 (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins t(14;18)négatif LNH vs. témoins t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH	5 1	OR 3,0 [1,5-6,1] NR NR
Toxaphène	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs. témoins	NR	OR 3,2 [0,8-12,5]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Blair et coll. (1998) : Âge, interview proxy/directe et État de résidence

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

Fritschi et coll. (2005) : Sexe, âge, ethnie, région de résidence

Hardell et coll. (2002) : Étude, localisation, statut vital

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province et *proxy respondent*

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Pahwa et coll. (2012) : Âge, province de résidence, personne ayant répondu, exposition au gasoil

Purdue et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, État de résidence, historique familial de cancer, jours d'exposition durant la vie à l'ensemble des pesticides

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Zahm et coll. (1993b) : Âge

<sup>b</sup> Calculé à partir des données par Dreihner et Kordysh (2006)

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VI : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux organophosphorés et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004b <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière :		
		Non exposé	53	RR 1,00 [référence]
		0,1-8,8	10	RR 0,60 [0,23-1,54]
		8,8-24,5	13	RR 1,79 [0,9-3,48]
		24,6-56,0	5	RR 0,91 [0,35-2,35]
		≥ 56,1	9	RR 1,01 [0,43-2,35]
				p-trend=0,725
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	53	RR 1,00 [référence]
		0,1-48,9	6	RR 0,85 [0,33-2,20]
49,0-135,9	6	RR 0,62 [0,22-1,76]		
136,0-417,6	10	RR 1,24 [0,57-2,74]		
≥417,7	10	RR 1,61 [0,74-3,53]		
		p-trend=0,385		
		Ensemble (tous les applicateurs engagés)	37	RR 1,03 [0,62-1,70]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Bonner et coll., 2007 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière :		
		Non exposé	14	RR 1,00 [référence]
		>0-9	7	RR 0,62 [0,24-1,56]
		10-39	7	RR 0,69 [0,27-1,78]
		>39	9	RR 0,81 [0,33-2,01]
				p-trend=0,96
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	14	RR 1,00 [référence]
		>0-58	5	RR 0,53 [0,19-1,51]
		59-245	9	RR 0,74 [0,31-1,79]
		>245	9	RR 0,83 [0,34-2,04]
				p-trend=0,92
		Vie entière :		
		Faible exposition	5	RR 1,00 [référence]
		10-39	7	RR 1,09 [0,38-3,13]
		>39	9	RR 1,07 [0,38-3,04]
		p-trend=0,93		
Vie entière modulée par l'intensité :				
Faible exposition	5	RR 1,00 [référence]		
59-245	9	RR 1,30 [0,43-3,90]		
>245	9	RR 1,29 [0,41-4,00]		
		p-trend=0,93		
Terbufos	Bonner et coll., 2010 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Caroline du Nord) (incidence)	Vie entière modulée par l'intensité :		
		Non exposé	69	HR 1,00 [référence]
		>0-107	17	HR 1,28 [0,73-2,26]
		107-352	24	HR <b>1,94 [1,16-3,22]</b>
		>352	15	HR 1,22 [0,67-2,22]
				p-trend=0,62
		Vie entière modulée par l'intensité :		
		Faible exposition	17	HR 1,00 [référence]
59-245	24	HR 1,50 [0,80-2,79]		
>245	15	HR 0,96 [0,48-1,94]		
		p-trend=0,55		

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]			
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES DANS UNE COHORTE</b>							
Diazinon	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR <sup>a</sup>	OR	1,39 [0,76-2,53]		
		Ensemble					
		Hommes				OR	1,97 [0,97-4,00]
		Femmes				OR	0,80 [0,23-2,81]
		LNH nodulaire				OR	1,26 [0,60-2,66]
LNH extra nodulaire	OR	1,57 [0,57-4,32]					
Malathion	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		OR	<b>1,77 [0,99-3,17]</b>		
		Ensemble					
		Hommes				OR	<b>2,01 [0,99-4,10]</b>
		Femmes				OR	1,92 [0,60-6,18]
		LNH nodulaire				OR	1,25 [0,60-2,64]
LNH extra nodulaire	OR	<b>3,52 [1,24-10,0]</b>					
Méthyl parathion	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (Californie) Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		OR	0,62 [0,31-1,24]		
		Ensemble					
		Hommes				OR	0,70 [0,31-1,58]
		Femmes				OR	0,55 [0,12-2,46]
		LNH nodulaire				OR	0,56 [0,23-1,38]
LNH extra nodulaire	OR	0,78 [0,26-2,37]					
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>							
Cantor et coll., 1992 (Iowa/Minnesota), Hoar et coll., 1986 (Kansas), Zahm et coll., 1990 (Nebraska)							
Organophosphorés <sup>c</sup>	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs : pas d'utilisation	347	OR	1,0 [0,8-1,3]		
		Utilisation (agriculteurs utilisateurs) :	158	OR	<b>1,5 [1,2-1,9]</b>		
		Question directe	117	OR	1,2 [0,9-1,6]		
		Question aux proches	41	OR	<b>3,0 [1,8-5,0]</b>		
		Première utilisation >20 ans vs. <20 ans	79	OR	<b>1,6 [1,1-2,2]</b>		
		Utilisation ≥20 ans	39	OR	<b>1,5 [1,0-2,4]</b>		
		LNH folliculaire	50	OR	1,3 [0,9-2,0]		
		LNH diffus	63	OR	<b>1,8 [1,2-2,6]</b>		
		LNH à petits lymphocytes	18	OR	1,6 [0,8-3,2]		
		LNH autres types	27	OR	1,2 [0,7-2,0]		

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Chlorpyrifos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR <b>3,2 [1,1-9,2]</b>
Coumaphos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	23	OR <b>1,7 [1,0-2,9]</b>
Coumaphos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	15	OR <b>2,4 [1,0-5,8]</b>
Crufomate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	5	OR 1,6 [0,5-4,9]
Diazinon	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	60	OR <b>1,7 [1,2-2,5]</b>
		Agriculteurs utilisateurs	44	OR 1,3 [0,8-2,0]
		LNH folliculaire	17	OR 1,3 [0,7-2,3]
		LNH diffus	13	OR 1,2 [0,6-2,4]
		LNH à petits lymphocytes	9	OR <b>2,8 [1,1-7,3]</b>
		LNH autres types	5	OR 0,7 [0,3-2,0]
		Utilisation ≥20 ans	1	OR 1,9 [0,1-31,6]
Diazinon	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	40	OR <b>1,9 [1,1-3,6]</b>
Dichlorvos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	23	OR 1,0 [0,6-1,7]
Dichlorvos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	16	OR 0,9 [0,4-2,0]
Diméthoate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	12	OR 1,8 [0,9-3,8]
Diméthoate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	5	OR 1,2 [0,3-5,3]
Disulfoton	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 2,0 [0,8-5,3]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Ethoprop	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 0,9 [0,4-2,3]
Ethoprop	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	4	OR 0,7 [0,2-2,9]
Famphur	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	18	OR 1,0 [0,5-1,8]
Famphur	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	12	OR 0,7 [0,3-1,7]
Fensurfothion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	4	OR 2,0 [0,5-8,2]
Fonofos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	43	OR <b>1,7 [1,1-2,6]</b>
		Agriculteurs utilisateurs	31	OR 1,2 [0,7-2,0]
		LNH folliculaire	14	OR 1,2 [0,6-2,4]
		LNH diffus	10	OR 1,3 [0,6-2,7]
		LNH à petits lymphocytes	5	OR 2,6 [0,8-8,5]
		LNH autres types	2	OR 0,4 [0,1-1,7]
		Utilisation ≥20 ans	2	OR 4,2 [0,4-47,2]
Fonofos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	28	OR 1,8 [0,9-3,5]
Malathion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	91	OR <b>1,6 [1,2-2,2]</b>
		Agriculteurs utilisateurs	68	OR 1,2 [0,9-1,8]
		LNH folliculaire	29	OR 1,3 [0,8-2,2]
		LNH diffus	19	OR 1,1 [0,6-1,9]
		LNH à petits lymphocytes	10	OR 1,9 [0,8-4,7]
		LNH autres types	10	OR 0,9 [0,4-2,0]
		Utilisation ≥20 ans	10	OR 1,1 [0,5-2,4]
Malathion	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	53	OR 1,1 [0,6-1,8]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Parathion	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	5	OR 2,9 [0,9-9,7]
Phorate	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	44	OR 1,1 [0,8-1,7]
		Agriculteurs utilisateurs	35	OR 0,9 [0,6-1,4]
		LNH folliculaire	10	OR 0,7 [0,3-1,4]
		LNH diffus	10	OR 0,8 [0,4-1,8]
		LNH à petits lymphocytes	8	OR 2,3 [0,9-6,0]
		LNH autres types	7	OR 0,9 [0,4-2,3]
		Utilisation ≥20 ans	4	OR 1,5 [0,4-5,9]
Phorate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	28	OR 0,8 [0,4-1,6]
Ronnel	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	6	OR 1,3 [0,5-3,6]
Terbufos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	32	OR 1,1 [0,7-1,8]
		Agriculteurs utilisateurs	26	OR 0,9 [0,5-1,5]
		LNH folliculaire	9	OR 0,7 [0,3-1,6]
		LNH diffus	7	OR 0,8 [0,4-2,0]
		LNH à petits lymphocytes	5	OR 2,2 [0,7-7,4]
		LNH autres types	5	OR 0,8 [0,3-2,3]
Terbufos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	21	OR 0,8 [0,4-1,8]
Tetrachlorvinphos	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	9	OR 1,8 [0,7-4,7]
Tetrachlorvinphos	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs utilisateurs	3	OR 0,4 [0,1-1,8]
Trichlorfon	Waddell et coll., 2001 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs oui/non <sup>e</sup>	7	OR 1,8 [0,7-4,7]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organophosphorés	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticides		
		Utilisation culture et/ou élevage	96	OR 1,5 [1,1-2,0]
		Utilisation culture	60	OR 1,3 [0,9-1,9]
		Utilisation élevage	68	OR 1,5 [1,0-2,1]
Organophosphorés	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : République Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Exposition professionnelle aux pesticides		
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH) :		
		- tous niveaux de certitude quant à cette exposition	32	OR 1,6 [0,9-2,6]
		- haut niveau de certitude	11	OR 1,6 [0,6-4,2]
		Lymphomes à cellules B :		
		- tous niveaux	23	OR 1,4 [0,8-2,6]
		- haut niveau	7	OR 1,4 [0,5-3,9]
		DLBCL :		
		- tous niveaux	5	OR 1,1 [0,4-2,9]
		- haut niveau	1	OR 0,6 [0,1-5,3]
Organophosphorés	Fritschi et coll., 2005 <sup>a</sup> Australie (2 États : New South Wales, Australian Capital Territory)	Ensemble :		
		Exposition non-substantielle	20	OR 0,71 [0,39-1,28]
		Exposition substantielle	12	OR 2,11 [0,78-5,68]
		Type de LNH :		
		B-cell, exposition non-substantielle	NR	OR 0,63 [0,34-1,17]
		B-cell, exposition substantielle	NR	OR 2,22 [0,83-5,97]
		DLBCL, exposition non-substantielle	NR	OR 0,63 [0,26-1,57]
		DLBCL, exposition substantielle	NR	OR 2,14 [0,60-7,72]
		LF, exposition non-substantielle	NR	OR 1,07 [0,49-2,33]
		LF, exposition substantielle	NR	OR 4,28 [1,41-13,0]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Organophosphorés	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de McDuffie et coll., 2001	Exposition à 1 organophosphate	65	OR <b>2,10 [1,50-2,94]</b>
		Exposition à 2 organophosphates	27	OR <b>1,69 [1,04-2,74]</b>
Organophosphorés	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	90	OR <b>1,69 [1,26-2,27]</b>
			90	<b>1,73 [1,27-2,36]</b>
Organophosphorés	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup> France (6 centres)	Exposition professionnelle	20	OR 1,7 [0,9-3,3]
		LNH	8	OR 1,5 [0,6-3,7]
		LNH larges cellules diffuses Lymphomes folliculaires	6	OR <b>2,7 [1,0-7,7]</b>
Organophosphorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition professionnelle et non-professionnelle	92	OR <b>1,91 [1,43-2,55]</b>
Organophosphorés	Weisenburger, 1990 États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole (résidence et travail dans une ferme)	NR	OR <b>1,9 [1,1-3,1]</b>
Organophosphorés	Zahm et coll., 1990 États-Unis (Nebraska)	Utilisation d'OP dans la ferme ( <i>ever used</i> )	NR	OR 2,4 [NR]
		Fréquence d'utilisation :		
		1-5 jours/an	NR	OR 1,7 [NR]
		6-20 jours/an	NR	OR 1,8 [NR]
		21+ jours/an	NR	OR 3,1 [NR]
Organophosphorés	Zahm et coll., 1993 <sup>a</sup> États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole des femmes :		
		Utilisation dans la ferme Manipulation personnelle	14 6	OR 1,2 [0,6-2,5] OR <b>4,5 [1,1-17,9]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Organophosphorés (famille d')	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup> Italie (9 régions agricoles)	Insecticides :		
		Tyolophosphates ((LNH et LLC)	40	OR 1,1 [0,7-2,0]
		Tyonophosphates (LNH et LLC)	45	OR 1,0 [0,6-1,6]
		Phosphonates (LNH et LLC)	6	OR 4,1 [0,7-78,9]
		Phosphoramidon (LNH et LLC)	13	OR 1,4 [0,6-3,7]
		Herbicides :		
Coumaphos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Phosphates organiques	8	OR 0,8 [0,3-2,4]
		Insecticide utilisé en élevage	13	OR 1,6 [0,8-3,5]
Diazinon	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Utilisation avant 1965	3	OR 1,5 [0,3-6,3]
		Insecticide utilisé en culture	27	OR 1,5 [0,9-2,5]
Diazinon	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Utilisation avant 1965	14	OR <b>2,6 [1,2-5,9]</b>
		Exposition professionnelle	18	OR 1,72 [0,92-3,19]
Dichlorvos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Utilisation avant 1965	18	OR 1,69 [0,88-3,24]
		Insecticide utilisé en élevage	20	OR 1,2 [0,7-2,2]
Dimethoate	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Utilisation avant 1965	12	OR 1,8 [0,8-3,9]
		Exposition professionnelle	22	OR 1,20 [0,71-2,03]
Dimethoate	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : république Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Utilisation avant 1965	22	OR 1,20 [0,70-2,06]
		Exposition professionnelle Lymphomes à cellules B	3	OR 1,8 [0,3-10,6]
Famphur	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en élevage	10	OR 1,7 [0,7-4,0]
Fonofos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture Utilisation avant 1965	15	OR 1,1 [0,6-2,1]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,5 [0,8-2,7]
		Utilisation avant 1965	11	OR <b>2,9 [1,1-7,4]</b>
		Insecticide utilisé en élevage	43	OR 1,3 [0,9-2,1]
		Utilisation avant 1965	25	OR <b>1,8 [1,0-3,3]</b>
Malathion	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	Exposition professionnelle	72	OR <b>1,77 [1,28-2,46]</b>
		Fréquence d'exposition :	72	OR <b>1,83 [1,31-2,55]</b>
		0-2 jours/an	50	OR <b>1,82 [1,25-2,68]</b>
		≥2 jours/an	22	OR <b>1,75 [1,02-3,03]</b>
Malathion	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition professionnelle et non-professionnelle	72	OR <b>1,96 [1,42-2,70]</b>
Malathion	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de McDuffie et coll., 2001	Malathion seul	52	OR <b>1,75 [1,22-2,52]</b>
		Malathion + carbaryl	20	OR <b>3,34 [1,77-6,31]</b>
		Autres combinaisons avec effet significativement augmenté : Malathion + 2,4-D ; M + DDT ; M + glyphosate ; M +mecoprop		
Phorate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,0 [0,6-1,7]
		Utilisation avant 1965	9	OR 1,8 [0,7-4,5]
Terbufos	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa/Minnesota)	Insecticide utilisé en culture	15	OR 0,9 [0,5-1,7]
<b>SOUS-POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Cantor et coll., 1992 (Iowa/Minnesota) ; Zahm et coll., 1990 (Nebraska)				
Organophosphorés (insecticide/culture)	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	149	OR <b>1,4 [1,1-1,7]</b>
		Agriculteurs asthmatiques	14	OR <b>2,0 [1,0-4,2]</b>
Diazinon	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	58	OR <b>1,6 [1,1-2,3]</b>
		Agriculteurs asthmatiques	7	OR 1,9 [0,7-5,3]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Fonofos	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	41	OR <b>1,6 [1,0-2,4]</b>
		Agriculteurs asthmatiques	8	OR <b>3,7 [1,3-10,9]</b>
Malathion	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	89	OR <b>1,5 [1,1-2,1]</b>
		Agriculteurs asthmatiques	7	OR 1,9 [0,7-5,1]
<b>SOUS-POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Organophosphorés	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992) États-Unis (Iowa/Minnesota)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	15	OR 1,4 [0,8-2,5]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	20	OR 1,2 [0,8-1,8]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 1,4 [0,6-3,0]
Organophosphorés	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition aux DDT auto-rapportée :		
		Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foies	24	OR 1,33 [0,78-2,29]
		Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies	68	OR <b>2,26 [1,60-3,20]</b>
		Chez des asthmatiques	2	OR 0,57 [0,11-2,96]
		Chez des non asthmatiques	90	OR <b>2,02 [1,50-2,72]</b>
		Chez des allergiques	21	OR 1,27 [0,71-2,26]
Organophosphorés	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. Témoins	17	OR 4,6 [1,6-13,2]
Malathion	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992) États-Unis (Iowa/Minnesota)	t(14;18)négatif LNH vs. témoins	15	OR 1,2 [0,6-2,5]
		Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	9	OR 1,4 [0,7-2,7]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	13	OR 1,1 [0,7-1,9]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 1,3 [0,5-3,2]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateurs de risque [IC 95 %]
Malathion	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) Réactualisation de Hohenadel et coll., 2011	Exposition aux DDT auto-rapportée :		
		Chez des asthmatiques, allergiques ou ayant un rhume des foins	19	OR 1,25 [0,69-2,26]
		Chez des individus ne souffrant pas de ces pathologies	53	OR <b>2,44 [1,65-3,61]</b>
		Chez des asthmatiques	2	OR 1,03 [0,18-6,38]
		Chez des non asthmatiques	70	OR <b>2,01 [1,44-2,80]</b>
		Chez des allergiques	17	OR 1,22 [0,65-2,29]
		Chez des non allergiques	55	OR <b>2,42 [1,65-3,56]</b>

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Bonner et coll. (2007) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation de lindane

Bonner et coll. (2010) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion, atrazine, 2,4-D, fonofos, carbofurane et phorate

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État de résidence, cigarette, historique familial de cancer, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État de résidence

Fritschi et coll. (2005) : Sexe, âge, ethnie, région de résidence

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province et réponses données par un proche (« *proxy respondent* »)

Lee et coll. (2004a) : Statut vital, âge, État

Lee et coll. (2004b) : Âge, sexe, alcool, tabac, niveau d'éducation, histoire familiale de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation d'alachlore, carbofuran, fonofos et trifluraline

McDuffie et coll. (2001) : Âge et province de résidence, ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)

Miligi et coll. (2003) : Âge, lieu de résidence

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, et statut socioéconomique

Pahwa et coll. (2012) : Âge, province de résidence, type de répondant, exposition au gasoil

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Waddell et coll. (2001) : Âge, État de résidence, type de répondant

Zahm et coll. (1993) : Âge

<sup>b</sup> Le nombre total de LNH est de 60 mais le nombre de cas dans chacune des catégories d'exposition n'est pas précisé ; il y a 38 cas de LNH nodulaire et 22 cas de LNH extra nodulaire

<sup>c</sup> 18 organophosphorés étudiés dans cette étude ; seulement 5 (diazinon, malathion, phorate, terbufos, fonofos) ont fait l'objet d'une étude plus approfondie car le nombre de cas exposés étaient assez nombreux (>32) ; ils présentent tous un OR supérieur à 1 (non significatif pour le terbufos et le phorate).

<sup>e</sup> Agriculteurs oui/non : Données pour les agriculteurs exposés par rapport à des non-agriculteurs

OR : *odds ratio* ; HR : *hazard ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VII : Études sur le lien entre exposition aux triazines et lymphomes non-hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]	
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDES COHORTES RÉTROSPECTIVES</b>					
Triazines	Sathiakumar et coll., 1992 (mortalité)	Industrie : Alabama (Plant 1)	4	SMR	2,03 [0,55-5,2]
Triazines	Sathiakumar et coll., 1996 (mortalité)	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2)	5	SMR	2,79 [0,91-6,52]
		Exposition définie ou probable	3	SMR	3,85 [0,79-11,24]
		Exposition possible	2	SMR	1 [NR]
Triazines	Sathiakumar et Delzell, 1997 (réactualisation de Sathiakumar et coll., 1996) (mortalité)	Industries : Alabama (Plant 1) et Louisiane (Plant 2)	9	SMR	<b>2,29 [1,05-4,35]</b>
		Exposition définie ou probable	5	SMR	2,96 [0,96-6,90]
		Exposition possible	4	SMR	1,79 [0,49-4,57]
Triazines	MacLennan et coll., 2002 (incidence)	Industrie : Louisiane (Plant 2)	3	SIR	1,36 [0,28-3,98]
Triazines	MacLennan et coll., 2003 (réactualisation de Sathiakumar et Delzell, 1997 : seulement pour Plant 2) (mortalité)	Industrie : Louisiane (Plant 2)	4	SMR	<b>3,72 [1,01-9,52]</b>
<b>TRAVAILLEURS EN PRODUCTION ET APPLICATEURS</b>					
Triazines	Kogevinas et coll., 1995 Cas-témoins nichée dans une cohorte internationale	24 cohortes issues de 11 pays	NR	OR	0,7 [0,1-3,1]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>				
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :		
		1-20	17	RR 1,00 [référence]
		21-56	19	RR 1,56 [0,66-3,69]
		57-178,5	17	RR 1,59 [0,67-3,79]
		>178,5	15	RR 1,61 [0,62-4,16]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
			17	RR 1,00 [référence]
			16	RR 0,88 [0,35-2,27]
			15	RR 1,36 [0,56-3,28]
			20	RR 1,75 [0,73-4,20]
p-trend=0,35				
Atrazine	Freeman et coll., 2011 <sup>a</sup> (Réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004) (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :		
		1-20	41	RR 1,00 [référence]
		21-56	41	RR 1,10 [0,71-1,70]
		57-178,5	38	RR 0,92 [0,59-1,45]
		>178,5	32	RR 0,96 [0,60-1,55]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
			38	RR 1,00 [référence]
			45	RR 1,20 [0,78-1,86]
			34	RR 0,93 [0,58-1,48]
			34	RR 0,93 [0,58-1,50]
p-trend=0,73				
Cyanazine	Lynch et coll., 2006 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) :		
		1-16	9	RR 1,00 [référence]
		17-56	18	RR 1,56 [0,69-3,50]
		>57	9	RR 1,25 [0,47-3,35]
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition		
			10	RR 1,00 [référence]
			12	RR 1,30 [0,56-3,00]
	13	RR 1,43 [0,61-3,37]		
p-trend=0,49				

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Métribuzine	Delancey et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (tertiles) :		
		>0-8,75	5	RR 1,00 [référence]
		8,76-24,5	6	RR 2,31 [0,62-8,63]
		>24,5	8	RR 2,64 [0,76-9,11]
				p-trend=0,13
		Tenant compte de l'intensité de l'exposition (tertiles) :		
>0-58,3	4	1,00 [référence]		
>58,3-174,4	6	1,39 [0,33-5,84]		
>174,4	9	2,52 [0,66-9,59]		
		p-trend=0,13		
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES / CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Simazine	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichée » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]
		Ensemble		OR 1,65 [0,89-3,04]
		Hommes		OR 1,64 [0,78-3,44]
		Femmes		OR 2,65 [0,83-8,50]
		LNH nodulaire		OR 1,25 [0,58-2,67]
		LNH extranodulaire		OR 2,80 [0,96-8,17]
Atrazine	Zahm et coll., 1993 <sup>a</sup> (réanalysé par De Roos et coll., 2003) 3 cas-témoins poolés : Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1990	Utilisation d'atrazine	130	OR <b>1,4 [1,1-1,8]</b>
		Manipulation personnelle	94	OR <b>1,4 [1,0-1,8]</b>
		Utilisation mais pas de manipulation (Ajustement pour l'âge et l'État)	36	OR <b>1,6 [1,0-2,4]</b>
		Type de LNH :		
		Folliculaire	40	OR 1,3 [0,9-1,9]
		Diffus	66	OR <b>1,6 [1,1-2,2]</b>
		Autre (Ajustement pour l'âge et l'état)	24	OR 1,1 [0,7-1,8]
Utilisation d'atrazine (Ajustement pour âge, État, 2,4-D et organophosphorés)	130	OR 1,2 [0,9-1,7]		
Atrazine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation d'atrazine	90	OR <b>1,6 [1,1-2,5]</b>

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Cyanazine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation de cyanazine	37	OR 0,6 [0,3-1,0]
Métribuzine	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (voir Zahm et coll., 1993a)	Utilisation de métribuzine	20	OR 0,8 [0,4-1,7]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Triazines	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation de triazines	64	OR 1,10 [0,80-1,60]
Triazines	Hoar et coll., 1986 <sup>a</sup>	Utilisation de triazines vs. non-agriculteurs	14	OR <b>2,5 [1,2-5,4]</b>
		Exposition aux triazines vs. agriculteurs non-exposés	-	OR 1,7 [0,8-3,3] (cité par Sathiakumar et coll., 2011)
		Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy <i>versus</i> non-agriculteurs		OR 1,9 [0,4-8,0]
		Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy ou uraciles <i>versus</i> non-agriculteurs	3	OR 2,20 [0,40-9,10]
Triazines	Zahm et coll., 1993b <sup>a</sup>	Essentiellement exposés aux triazines, pas aux phénoxy ou uraciles <i>versus</i> agriculteurs non-exposés		OR 1,5 [0,3-5,7] (cité par Sathiakumar et coll., 2011)
		Utilisation (femmes)	12	OR 1,2 [0,6-2,6]
Triazines	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Manipulation personnelle (femmes)	1	OR 2,20 [0,10-31,5]
		Hommes (LNH et LLC)	14	OR 1,0 [0,5-2,3]
Triazines	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup>	Femmes	5	OR 2,0 [0,4-14,4]
		Exposition professionnelle aux pesticides (agriculteurs) :		
		Ensemble des LNH	17	OR 1,9 [0,9-3,8]
	Lymphomes à larges cellules diffuses	8	OR 2,1 [0,8-5,0]	
	Lymphomes folliculaires	4	OR 2,3 [0,7-7,7]	

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]	
Triazines et triazoles	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition			
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	5	OR	0,9 [0,3-2,8]
		Lymphomes à cellules B	3	OR	0,6 [0,2-2,5]
		DLBCL	1	OR	0,8 [0,1-6,4]
		LLC	1	OR	0,8 [0,1-6,9]
Atrazine	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Hommes (LNH et LLC)	11	OR	0,8 [0,3-2,0]
Atrazine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation d'atrazine	59	OR	1,20 [0,90-1,80]
		Manipulation avant 1965	19	OR	1,3 [0,7-2,5]
Atrazine	Weisenburger, 1990	Utilisation d'atrazine auto-rapportée		OR	1,4 [0,8-2,2]
Atrazine	Zahm et coll., 1993b <sup>a</sup>	Utilisation (femmes)	11	OR	1,4 [0,6-3,0]
		manipulation personnelle (femmes)	1	OR	2,20 [0,10-31,5]
Cyanazine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation de cyanazine	27	OR	0,9 [0,6-1,5]
Cyanazine	Zahm et coll., 1993b <sup>a</sup>	Utilisation (femmes)	4	OR	1,3 [0,3-4,5]
Métribuzine	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Manipulation	12	OR	0,7 [0,4-1,4]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>					
Triazines	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	131	OR	1,1 [0,9-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	12	OR	1,7 [0,8-3,7]
Triazines	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique			
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	15	OR	1,5 [0,9-2,5]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	17	OR	0,9 [0,6-1,4]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR	1,6 [0,7-3,5]
Triazines	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique			
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	11	OR	<b>3,4 [1,1-10,4]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	11	OR	1,0 [0,4-2,2]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95%]
Atrazine	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	119	OR 1,3 [0,96-1,6]
		Agriculteurs asthmatiques	9	OR 1,4 [0,6-3,3]
Atrazine	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	15	OR 1,7 [1,0-2,8]
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	16	OR 1,0 [0,6-1,5]
		t(14;18)positif LNH vs. négatif LNH		OR 1,7 [0,8-3,8]
Cyanazine	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	53	OR 0,9 [0,6-1,3]
		Agriculteurs asthmatiques	8	OR 2,8 [1,0-8,1]

CLL : Leucémie lymphocytaire chronique

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

Delancey et coll. (2009) : Âge, État de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, exposition à tous les pesticides

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

Freeman et coll. (2011) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, État de résidence, type de licence et les pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine

Hoar et coll. (1986) : Âge

Lee et coll. (2004a) : Âge, statut vital, état

Lynch et coll. (2006) : Âge, race, sexe, État de résidence, niveau d'éducation, tabagisme, alcool, historique familial de cancer, les 5 pesticides les plus fortement corrélés à la cyanazine (alachlore, metolachlor, imazethapyr, EPTC, trifluraline)

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

Rusiecki et coll. (2004) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, résidence dans une ferme, État de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'atrazine (dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuronéthyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Zahm et coll. (1993a) : État, âge, 2,4-D, organophosphorés

Zahm et coll. (1993b) : Âge

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.VIII : Études sur le lien entre exposition aux carbamates et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Butylate	Lynch et coll., 2009 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie			
		Non exposé	27	RR	1,00 [référence]
		1-25	6	RR	0,85 [0,35-2,04]
		≥26	12	RR	<b>2,94 [1,49-5,76]</b>
		p-trend=0,002			
		Vs. faible exposition :			
		1-25	6	RR	1,00 [référence]
		≥26	12	RR	<b>3,44 [1,29-9,21]</b>
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		Non exposé	27	RR	1,00 [référence]
		1-57	5	RR	0,76 [0,29-1,95]
		≥158	13	RR	<b>2,87 [1,49-5,53]</b>
p-trend=0,002					
Vs. faible exposition					
1-57	5	RR	1,00 [référence]		
≥158	13	RR	<b>3,69 [1,31-10,38]</b>		
Carbaryl	Mahajan et coll., 2007 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie			
		Non exposé	23	RR	1,00 [référence]
		1-9	5	RR	0,65 [0,24-1,79]
		10-56	8	RR	1,22 [0,49-3,01]
		>56	10	RR	1,66 [0,61-4,53]
		p-trend=0,26			
		Vs. faible exposition :			
		1-9	5	RR	1,00 [référence]
		10-56	8	RR	1,50 [0,46-4,92]
		>56	10	RR	1,57 [0,42-5,87]
p-trend=0,71					

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbofuran	Bonner et coll., 2005 <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie		
		Non exposé :	44	RR 1,00 [référence]
		1-9	6	RR 0,77 [0,31-1,86]
		10-39	7	RR 1,27 [0,55-2,91]
		40-109	7	RR 1,40 [0,59-3,30]
				p-trend=0,40
		Vs. faible exposition		
		1-9	6	RR 1,00 [référence]
		10-39	7	RR 1,33 [0,44-4,02]
		40-109	7	RR 1,08 [0,31-3,74]
		p-trend=0,94		
EPTC	Van Bommel et coll., 2008 (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :		
		Non exposé	83	RR 1,00 [référence]
		1-<9	10	RR 1,16 [0,59-2,26]
		10-49	7	RR 1,45 [0,66-3,18]
		≥50	5	RR 0,79 [0,31-2,01]
				p-trend=0,72
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		Non exposé	83	RR 1,00 [référence]
		1->47	8	RR 1,36 [0,65-2,84]
		48-111	4	RR 0,90 [0,33-2,48]
≥112	10	RR 1,07 [0,55-2,12]		
		p-trend=0,89		
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES / CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Mancozèbe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichées » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte	NR	OR 1,00 [référence]
		Ensemble		OR 0,92 [0,45-1,88]
		Hommes		OR 1,34 [0,60-2,96]
		Femmes		OR 0,22 [0,02-2,07]
		LNH nodulaire		OR 1,07 [0,44-2,59]
		LNH extranodulaire		OR 0,72 [0,21-2,47]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Manèbe	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> Cas-témoins « nichées » dans une cohorte d'agriculteurs de Californie ( <i>United Farm Workers of America</i> )	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte		OR	1,00 [référence]
		Ensemble		OR	1,10 [0,59-2,07]
		Hommes	NR	OR	1,47 [0,70-3,08]
		Femmes		OR	0,62 [0,15-2,57]
		LNH nodulaire		OR	1,26 [0,58-2,74]
		LNH extranodulaire		OR	0,94 [0,32-2,77]
Carbamates	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	OR	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	488	OR	1,1 [0,9-1,14]
		Agriculteurs : utilisation	107	OR	<b>1,5 [1,1-2,0]</b>
Butylate	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	OR	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	615	OR	1,2 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	45	OR	<b>1,6 [1,0-2,4]</b>
		Manipulation personnelle :			
		Non	12	OR	<b>2,2 [1,0-5,0]</b>
		Oui	29	OR	1,3 [0,8-2,1]
		LNH folliculaire	17	OR	1,5 [0,8-2,8]
		LNH diffus	15	OR	1,6 [0,9-3,1]
		LNH à petits lymphocytes	4	OR	1,1 [0,3-3,4]
		Autres types	9	OR	1,5 [0,7-3,4]
Butylate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de butylate	28	OR	1,2 [0,6-2,3]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Carbaryl	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	OR	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	551	OR	1,1 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	45	OR	<b>1,6 [1,0-2,4]</b>
		Manipulation personnelle :			
		Non	4	OR	0,8 [0,3-2,7]
		Oui	36	OR	<b>1,8 [1,1-2,8]</b>
		LNH folliculaire	14	OR	1,3 [0,6-2,4]
		LNH diffus	15	OR	1,5 [0,8-2,8]
		LNH à petits lymphocytes	9	OR	<b>2,9 [1,2-7,0]</b>
		Autres types (Mêmes ajustements que pour carbamates mais quand ajustement aussi pour l'exposition à d'autres pesticides, plus aucune association n'est significative si ce n'est pour les LNH à petits lymphocytes)	7	OR	1,2 [0,5-2,9]
Carbaryl	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990)	Utilisation de carbaryl	30	OR	1,0 [0,5-1,9]
Carbofuran	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	OR	1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	543	OR	1,1 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	66	OR	<b>1,6 [1,1-2,3]</b>
		Manipulation personnelle :			
		Non	4	OR	2,2 [0,5-9,1]
		Oui	51	OR	<b>1,4 [1,0-2,2]</b>
		LNH folliculaire	22	OR	1,4 [0,8-2,4]
		LNH diffus	24	OR	<b>1,6 [1,0-2,7]</b>
LNH à petits lymphocytes	7	OR	1,5 [0,6-3,8]		
Autres types	13	OR	1,6 [0,8-3,1]		

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbofuran	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahn et coll., 1990)	Utilisation de carbofuran	41	OR 0,9 [0,5-1,6]
EPTC + « protectant »	Zheng et coll., 2001 <sup>a</sup> 3 études cas témoins poolées (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahn et coll., 1988, 1990)	Non agriculteurs (= référence)	243	OR 1,00 [référence]
		Agriculteurs : pas d'utilisation	634	OR 1,2 [0,9-1,4]
		Agriculteurs : utilisation	23	OR 1,6 [0,9-2,7]
		Manipulation personnelle :		
		Non	5	OR 3,7 [0,9-14,3]
		Oui	17	OR 1,3 [0,7-2,4]
		LNH folliculaire	10	OR 1,7 [0,8-3,8]
LNH diffus	10	OR 1,8 [0,8-3,7]		
LNH à petits lymphocytes	2	OR 1,5 [0,3-7,1]		
Autres types	1	OR 0,4 [0,04-2,7]		
EPTC + « protectant »	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> 3 cas-témoins poolés (Cantor et coll., 1992 ; Hoar et coll., 1986 ; Zahn et coll., 1990)	Utilisation de EPTC + « protectant »	13	OR 1,2 [0,5-3,1]
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Carbamates	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Utilisation d'insecticides :		
		Culture et/ou élevage	43	OR 1,1 [0,8-1,7]
		Culture	42	OR 1,2 [0,8-1,8]
		Élevage	6	OR 0,8 [0,3-2,2]
		Utilisation d'herbicides	24	OR 1,1 [0,7-1,9]
Carbamates (carbaryl, carbofuran, méthomyl)	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	37	OR <b>1,95 [1,25-3,05]</b>
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	37	OR <b>1,92 [1,22-3,04]</b>

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Carbamates	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Insecticides (LNH et LLC) :		
		Hommes	28	OR 0,9 [0,5-1,6]
		Femmes	6	OR 0,7 [0,2-2,1]
		Herbicides (LNH et LLC)		
Carbamates	Nanni et coll., 1996 <sup>a</sup>	Hommes	9	OR 1,2 [0,5-3,6]
		Femmes	/	OR /
		Utilisation en élevage		
		LNH et LLC :		
Carbamates	Nanni et coll., 1996 <sup>a</sup>	Exposition basée sur le souvenir	10	OR 1,26 [0,53-2,94]
		Exposition estimée par une matrice	11	OR 1,34 [0,58-3,06]
		LNH de faible grade et LLC :		
		Exposition basée sur le souvenir	7	OR <b>3,08 [1,05-9,00]</b>
Carbamate (fongicide)	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup>	Exposition estimée par une matrice	7	OR <b>2,95 [1,01-8,60]</b>
		Exposition professionnelle aux pesticides (apparement seulement agriculteurs)		
		Ensemble des LNH	15	OR 1,8 [0,9-3,7]
		Larges cellules diffuses	5	OR 1,3 [0,5-3,7]
Carbamate	Weisenburger, 1990	Lymphomes folliculaires	5	OR <b>3,5 [1,1-10,7]</b>
		Exposition agricole (résidence et travail dans une ferme)	NR	OR 1,8 [1,0-3,2]
		Carbamates et thiocarbamates		
Carbamates et thiocarbamates	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup>	Exposition professionnelle aux pesticides avec haut degré de certitude quant à cette exposition		
		Lymphomes tous types confondus (pas uniquement des LNH)	4	OR 0,5 [0,2-1,7]
		Lymphomes à cellules B	3	OR 0,5 [0,1-2,0]
		DLBCL	0	OR /
		LLC	1	OR 0,9 [0,1-7,2]
Thiocarbamates (diallate et triallate)	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle :		
		Ajusté pour âge et province de résidence	21	OR 1,41 [0,62-2,20]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	21	OR 1,46 [0,82-2,58]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Dithiocarbamates (zinèbe, ziram, mancozèbe, thiram)	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) :		
		Hommes	57	OR 0,9 [0,6-1,4]
		Femmes	14	OR 0,5 [0,4-1,1]
Dithiocarbamates	Nanni et coll., 1996 <sup>a</sup>	Utilisation en élevage		
		LNH et LLC :		
		Exposition basée sur le souvenir	21	OR 1,07 [0,54-2,08]
		Exposition estimée par une matrice	30	OR 1,13 [0,62-2,08]
		LNH de faible grade et LLC) :		
		Exposition basée sur le souvenir	12	OR 2,13 [0,85-5,38]
		Exposition estimée par une matrice	17	OR 2,23 [0,96-5,17]
Butylate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Herbicide	22	OR 1,2 [0,7-2,1]
		Utilisation avant 1965	1	OR 0,5 [0,1-4,3]
Carbaryl	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Insecticide utilisé en culture	21	OR 1,7 [0,9-3,1]
		Utilisation avant 1965	7	OR <b>3,8 [1,1-13,6]</b>
Carbaryl	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	25	OR <b>2,05 [1,18-3,55]</b>
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	25	OR <b>2,11 [1,21-3,69]</b>
Carbaryl	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Insecticides (LNH et LLC)		
		Hommes	17	OR 2,2 [0,9-6,4]
		Femmes	/	OR /
Carbaryl	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup>	Utilisation de carbaryl	5	OR 1,17 [0,41-3,36]
Carbofuran	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup>	Insecticide utilisé en culture	29	OR 1,0 [0,6-1,7]
		Utilisation avant 1965	28	OR 1,0 [0,6-1,7]
Carbofuran	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle		
		Ajusté pour âge et province de résidence	9	OR 1,58 [0,68-3,67]
		Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	9	OR 1,64 [0,70-3,85]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Diallate	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle	11	OR 1,26 [0,59-2,67]
		Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	11	OR 1,46 [0,68-3,14]
Mancozèbe	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC) :	22	OR 0,4 [0,7-1,2]
		Hommes Femmes	/ /	/ /
Mancozèbe	Cocco et coll., 2012	Exposition professionnelle aux pesticides Lymphomes à cellules B	2	OR 0,6 [0,1-3,52]
Méthomyl	McDuffie et coll., 2001	Exposition professionnelle	6	OR 1,86 [0,67-5,17]
		Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	6	OR 1,65 [0,54-5,03]
Thiram	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC)	9	OR 1,1 [0,4-3,3]
		Hommes Femmes	/ /	/ /
Zineb	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC)	33	OR 0,8 [0,5-1,3]
		Hommes Femmes	10	OR 0,5 [0,2-1,1]
Ziram	Miligi et coll., 2003 <sup>a</sup>	Fongicides (LNH et LLC)	25	OR 1,3 [0,7-2,8]
		Hommes Femmes	9	OR 1,9 [0,7-5,8]
<b>SOUS-POPULATION SENSIBLE / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
Carbamates	Schroeder et coll., 2001 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Cantor et coll., 1992)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins	10	OR 1,3 [0,7-2,5]
		t(14;18)négatif LNH vs témoins	12	OR 0,9 [0,5-1,5]
		t(14;18)positif LNH vs négatif LNH		1,6 [0,6-3,8]
Carbamates (insecticides)	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins	11	OR <b>5,1 [1,6-16,0]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs témoins	8	OR 1,1 [0,5-2,8]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Carbamates (herbicides)	Chiu et coll., 2006 <sup>a</sup> (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique t(14;18)positif LNH vs témoins	5	OR	<b>3,9 [1,0-14,5]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs témoins	7	OR	1,4 [0,5-3,8]
Carbamate	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	79	OR	1,3 [0,9-1,7]
		Agriculteurs asthmatiques	8	OR	2,2 [0,8-5,9]
Butylate	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	38	OR	1,1 [0,7-1,7]
		Agriculteurs asthmatiques	5	OR	2,0 [0,6-6,9]
Carbaryl	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	42	OR	1,4 [0,9-2,0]
		Agriculteurs asthmatiques	6	OR	2,4 [0,8-7,6]
Carbofuran	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup>	Agriculteurs non-asthmatiques (insecticide/culture)	56	OR	1,2 [0,8-1,7]
		Agriculteurs asthmatiques	6	OR	1,9 [0,7-5,6]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Bonner et coll. (2005) : Âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, historique familial de cancer, année d'engagement, État de résidence, exposition au EPTC, fonofos, trichlorfon, chlorpyrifos, perméthrine

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province, réponse par un proche (« proxy respondent »)

Lynch et coll. (2009) : Âge, sexe, race, tabagisme, éducation, historique familial de cancer

Mahajan et coll. (2007) : Âge, sexe, tabagisme, État de résidence, utilisation de diazinon, chlordane, malathion et dieldrine

Miligi et coll. (2003) : Localisation, âge

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Nanni et coll. (1996) : Âge, sexe, altitude de la municipalité, historique familial de cancer hématopoïétique, infection par Herpes zoster, avoir travaillé en agriculture, exposition durant l'enfance

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

Schroeder et coll. (2001) : État, âge

Van Bommel et coll. (2008) : Âge, sexe, race, alcool, tabagisme, type d'applicateur, éducation, historique familial de cancer, nombre total de jours d'utilisation de pesticides

Zheng et coll. (2001) : Âge, type de répondant, État de résidence, historique familial de cancer, utilisation de teinture capillaire, utilisation de puits privés, tabagisme

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.IX : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE/ ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE</b>					
Alachlore	Acquavella et coll., 2004 Cohorte rétrospective (mortalité, incidence)	Muscatine, Iowa (aussi contamination par eau)			
		Exposition :			
		Toutes	2 LNH	SMR	2,15 [0,26-7,76]
		Élevées	2 LNH	SMR	2,60 [0,31-9,37]
		Exposition :			
		Toutes	3 LNH	SIR	1,73 [0,36-5,04]
Élevées	3 LNH	SIR	2,07 [0,43-6,04]		
		Les travailleurs avec exposition élevée durant 5 ans ou plus et avec au moins 15 ans depuis la première exposition !	1 LNH	SIR	2,00 [0,05-5,57]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS</b>					
Alachlore	Lee et coll., 2004c <sup>a</sup> (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :			
		0,1-19,9	5	RR	1,00 [référence]
		20-56	4	RR	0,55 [0,12-2,48]
		56,1-116	8	RR	1,50 [0,42-5,40]
		≥116,1	10	RR	1,14 [0,30-4,36]
					p-trend=0,53
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition	5	RR	1,00 [référence]
			3	RR	0,62 [0,11-3,44]
			10	RR	2,40 [0,65-8,82]
			9	RR	1,40 [0,32-6,11]
			p-trend=0,42		
		Exposés	29	SIR	0,73 [0,49-1,05]
		Non-exposés	32	SIR	1,00 [0,69-1,41]
		Exposés/non-exposés		RR	0,50 [0,26-0,94]

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
Métolachlore	Rusiecki et coll., 2006 (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :				
		Tercile 1	14	RR	1,00 [référence]	
		Tercile 2	11	RR	0,76 [0,34-1,71]	
		Tercile 3	11	RR	0,68 [0,28-1,65] p-trend=0,48	
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
		Tercile 1	13	RR	1,00 [référence]	
		Tercile 2	10	RR	0,69 [0,29-1,67]	
Tercile 3	13	RR	1,00 [0,37-2,69] p-trend=0,70			
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>						
Alachlore	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> Iowa-Minnesota	Utilisation	57	OR	1,2 [0,8-1,7]	
Propachlor	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> Iowa-Minnesota	Utilisation	13	OR	1,2 [0,6-2,5]	
<b>POPULATIONS SENSIBLES/ ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>						
Alachlore	Lee et coll., 2004a <sup>a</sup> Cas-témoins poolés	Non-asthmatiques	96	OR	1,1 [0,8-1,4]	
		Asthmatiques	10	OR	1,7 [0,8-4]	

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, tabagisme, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, profession à haut risque, exposition à haut risque dans une analyse logistique

Lee et coll. (2004a) : Âge, statut vital, État

Lee et coll. (2004c) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, éducation, historique familial de cancer, année d'engagement, État de résidence et les 10 pesticides les plus fortement corrélés à l'alachlore (atrazine, cyanazine, métolachlore, trifluraline, 2,4-D)

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; LNH : lymphome non-Hodgkinien

**Tableau 4.X : Résultats des différentes études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon le groupe d'exposition**

Substances	Références Types d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES DE COHORTES RÉTROSPECTIVES</b>				
DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes		
		Hommes – Ensemble	10	SIR 0,78 [0,38-1,44]
		Femmes – Ensemble	/	SIR /
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2004	Référence – population nationale – Hommes	16	SMR 0,70 [0,40-1,14]
		Référence – population nationale – Femmes	1	SMR 0,57 [0,01-3,17]
		Référence – population locale – Hommes	16	SMR 1,07 [0,61-1,74]
		Référence – population locale – Femmes	1	SMR 0,47 [0,01-2,63]

SMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé

**Tableau 4.XI : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre exposition aux phénoxy herbicides et lymphomes non hodgkiniens (LNH) selon les groupes d'exposition**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>TRAVAILLEURS DE L'INDUSTRIE DE PRODUCTION / ÉTUDES DE COHORTE</b>					
2,4-D, MCPA, MCPP	Boers et coll., 2010	Exposition professionnelle (usine B)	1	SIR	/
2,4-D	Burns et coll., 2001 Etats-Unis (Midland, Michigan) Cohorte rétrospective ( ? )	Exposition professionnelle (manufacturing et production - Down Chemical Company)			
		Ensemble (p/r population des États-Unis)	3	SMR	1,00 [0,21-2,92]
		≥20 ans depuis le recrutement	1	SMR	0,36 [0,01-2,00]
		Ensemble (p/r population interne)	3	RR	2,63 [0,85-8,33]
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan) Cohorte prospective (cas incidents)	Exposition professionnelle	14	SIR	1,36 [0,74-2,29]
		Catégorie d'exposition (durée x intensité) :			
		<1	9	SIR	1,24 [0,57-2,36]
		1-4,99	2	SIR	1,23 [0,15-4,43]
		>5	3	SIR	2,16 [0,45-6,31]
		Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » :			
		Cohorte 1 : cohorte entière	14	SIR	1,23 [0,67-2,07]
		Cohorte 2	14	SIR	1,36 [0,74-2,29]
		Cohorte 3 : la plus restrictive	14	SIR	1,71 [0,93-2,87]
MCPA	Coggon et coll., 1986 Angleterre Cohorte (mortalité)	Exposition professionnelle au MCPA (très peu de contamination par les dioxines)	2	SMR	0,36 [0,04-1,31]
MCPA	Lynge et coll., 1998 Danemark Cohorte prospective (cas incidents)	Exposition professionnelle	6	SIR	1,10 [0,4-2,6]
		Hommes	5	SIR	1,22 [0,4-2,9]
		Femmes	1	SIR	1,02 [0,03-5,7]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale Cohorte (mortalité)	Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines) :			
		Ensemble	9	SMR	1,00 [0,46-1,90]
		Producteurs	1	SMR	0,46 [0,01-2,58]
		Applicateurs	1	SMR	0,35 [0,01-1,94]
<b>APPLICATEURS DE PESTICIDES/ ÉTUDES DE COHORTE</b>					
MCPA	Wiklund et coll., 1988 Suède	Exposition aux MCPA (exposition aux dioxines improbable)	27	SIR	1,07 [0,70-1,55]
2,4-D, DCPA, MCPP, (Dicamba)	Zahm, 1997 <sup>a</sup> États-Unis (plusieurs états) (mortalité)	Applicateurs de pesticides + autres entretenant les pelouses	4	SMR	1,14 [0,31-2,91]
		Hommes	3	RR	1,63 [0,33-4,77]
		Durée du travail <1 an	1	RR	0,75 [0,11-5,29]
		1-3 ans	0	RR	-
		>3 ans	2	RR	<b>7,11 [1,78-28,42]</b>
Chlorophénoxy herbicides	Kogevinas et coll., 1997 Internationale Cohorte (mortalité)	Exposition professionnelle aux phénoxy herbicides (non exposés aux dioxines)	1	SMR	0,35 [0,01-1,94] <sup>a</sup>
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS NICHÉES DANS UNE COHORTE</b>					
2,4-D	Mills et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis Cohorte <i>United Farm Workers of America</i>	2 catégories d'exposition : faible (=référence) et forte			
		Ensemble	NR <sup>b</sup>	OR	<b>3,80 [1,85-7,81]</b>
		Hommes		OR	<b>3,79 [1,58-9,11]</b>
		Femmes		OR	<b>5,23 [1,30-20,9]</b>
		LNH nodulaire		OR	2,29 [0,90-5,82]
		LNH extra nodulaire		OR	<b>9,73 [2,68-35,3]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D, 2,4-DP ou 2,4-DB	Kogevinas et coll., 1995 <sup>a</sup> Cohorte internationale IARC	Exposition à une combinaison de phénoxy herbicides	12	OR 1,1 [0,46-2,65]
		Exposition cumulative (non exposé=référence) :		
		Faible	4	OR 0,73 [0,22-2,43]
		Moyenne	6	OR 2,14 [0,73-6,23]
		Forte	2	OR 0,69 [0,11-4,55]
MCPA, MCPP ou MCPB	Kogevinas et coll., 1995 <sup>a</sup> Cohorte internationale IARC	Exposition à une combinaison de phénoxy-herbicides	15	OR 0,88 [0,36-2,18]
		Exposition cumulative (non exposé=référence) :		
		Faible	6	OR 0,98 [0,30-3,15]
		Moyenne	4	OR 0,62 [0,18-2,18]
		Forte	5	OR 1,32 [0,42-4,16]
<b>AGRICULTEURS/ ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
2,4-D	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa Minnesota, Kansas, Nebraska)	Agriculteurs utilisateurs	123	OR 0,8 [0,6-1,1]
MCPA	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa Minnesota, Kansas, Nebraska)	Agriculteurs utilisateurs	8	1,0 [0,4-2,6]
MCPA	Hardell et coll., 2002	LNH + leucémie à tricholeucytes	21	OR <b>2,62 [1,40-4,88]</b>
		Exposition <25 jours		OR 1,94 [0,79-4,55]
		Exposition >25 jours (analyse multivariée, n'est plus significatif) Effet dose-réponse		OR <b>3,61 [1,49-9,05]</b>
<b>AGRICULTEURS / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
2,4-D	Hoar et coll., 1986 <sup>a</sup> États-Unis (Kansas)	Utilisation de phénoxy herbicides (2,4-D et 2,4,5-T)	24	OR <b>2,2 [1,2-4,1]</b>
		Utilisation de 2,4-D (en excluant les utilisateurs de 2,4,5-T)	21	OR <b>2,6 [1,4-5,0]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D	Wood et coll., 1987 <sup>a</sup> États-Unis État de Washington (occidental)	Exposition au 2,4-D	NR	OR 0,73 [0,4-1,3]
2,4-D	Weisenburger, 1990 États-Unis (Nebraska)	Exposition agricole au 2,4-D Exposition >20 j/an	NR	OR 1,5 [0,9-2,4] OR 3,3 [0,5-22,1]
2,4-D	Zahm et coll., 1990 <sup>a</sup> États-Unis (Nebraska)	Exposition au 2,4-D (en excluant les utilisateurs de 2,4,5-T)	30	OR 1,5 [0,8-2,6]
2,4-D	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, -Minnesota, Kansas, Nebraska)	Utilisation Utilisation avant 1965	115 86	OR 1,2 [0,9-1,6] OR 1,3 [0,9-1,8]
2,4-D	Zahm et coll., 1993 <sup>b</sup>	Utilisation dans la ferme Manipulation personnelle	13 2	OR 0,8 [0,4-1,6] OR 1,0 [0,1-5,2]
2,4-D	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	111 111	OR 1,26 [0,97-1,64] OR <b>1,32 [1,01-1,73]</b>
2,4-D	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle/résidentielle au 2,4-D Exposition au 2,4-D, DEET et utilisation de gant de protection	64 20	OR 1,09 [0,75-1,56] OR 1,77 [0,90-3,45]
2,4-D	Miligi et coll., 2003	Exposition agricole : hommes Exposition agricole : femmes	6 7	OR 0,7 [0,3-1,9] OR 1,5 [0,4-5,7]
2,4-D	Miligi et coll., 2006 <sup>a</sup> Italie	Exposition professionnelle Exposition professionnelle sans équipements de protection	17 9	OR 0,9 [0,5-1,8] OR <b>4,4 [1,1-29,1]</b>
2,4-D	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle 2,4-D seul 2,4-D + malathion	49 61	OR 0,94 [0,67-1,33] OR <b>2,06 [1,45-2,93]</b>
2,4-D	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	110	OR 1,27 [0,98-1,65]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
2,4-D	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> Europe (6 pays : République Tchèque, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne)	Exposition professionnelle Lymphocytes à cellules B	2	OR 0,6 [0,1-3,5]
MCPA	Hardell et Ericksson, 1999 Suède	Utilisation professionnelle de MCPA	12	OR <b>2,7 [1,0-7,0]</b>
MCPA	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	17 17	OR 1,08 [0,59-1,94] OR 1,10 [0,60-2,00]
MCPA	Miligi et coll., 2003 Italie	Exposition agricole : femmes	8	OR 1,1 [0,4-3,5]
MCPA	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	15	OR 0,98 [0,70-1,37]
MCPA	Miligi et coll., 2006 <sup>a</sup> Italie	Exposition professionnelle Exposition professionnelle sans équipements de protection	18 7	OR 0,9 [0,4-1,8] OR 3,4 [0,8-23,2]
MCPA	Eriksson et coll., 2008 Suède	Exposition professionnelle LNH Lymphome à cellule B <i>Diffuse large B cell lymphoma</i> (Les autres types cellulaires ont montré des risques augmentés mais pas significativement)	21 NR NR	OR <b>2,81 [1,27-6,22]</b> OR <b>2,59 [1,14-5,91]</b> OR <b>3,94 [1,48-10,5]</b>
		≤32 jours	15	OR <b>3,76 [1,35-10,5]</b>
		>32 jours	6	OR 1,66 [0,46-5,96]
MCPA	Hardell, 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle au MCPA	21	OR <b>2,8 [1,3-6,2]</b>

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
MCPA	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	17	OR 1,12 [0,62-2,03]
MCPP (mecoprop)	McDuffie et coll., 2001 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	53	OR 2,23 [1,38-3,07]
		Ajusté pour âge et province de résidence Ajustement supplémentaire pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)	53	OR 2,33 [1,58-3,44]
MCPP (mecoprop)	McDuffie et coll., 2005 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle/résidentielle	28	OR 1,94 [1,14-3,30]
		Exposition au MCPP, DEET et utilisation de gant de protection	12	OR 3,86 [1,57-9,49]
MCPP (mecoprop)	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	23	OR 2,09 [1,23-3,54]
		MCPP seul MCPP + malathion	28	OR 3,04 [1,80-5,15]
MCPP (mecoprop)	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada CCSPH	Exposition professionnelle	51	OR 2,26 [1,54-3,31]
<b>POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Cantor et coll., 1992 (Iowa, Minnesota) et Zahm et coll., 1990 (Nebraska)				
2,4-D	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	172	OR 1,0 [0,8-1,3]
		Agriculteurs asthmatiques	17	OR 1,3 [0,7-2,5]
Dicamba	Lee et coll., 2004 <sup>a</sup> États-Unis	Agriculteurs non-asthmatiques	49	OR 1,0 [0,7-1,5]
		Agriculteurs asthmatiques	6	OR 2,0 [0,6-6,0]
<b>POPULATIONS SENSIBLES / ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				
2,4-D	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non-allergiques + non-rhumes des foins	71	OR 1,23 [0,89-1,70]
		Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins	39	OR 1,36 [0,86-2,16]
		Non-asthmatiques	102	OR 1,22 [0,93-1,61]
		Asthmatiques	8	OR 2,09 [0,72-6,06]
		Non allergie	78	OR 1,24 [0,91-1,69]
		Allergie	32	OR 1,46 [0,88-2,42]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
MCPA	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non- allergiques + non-rhumes des foins	10	OR 0,81 [0,39-1,70]
		Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins	7	OR 2,67 [0,90-7,93]
		Non-asthmatiques	15	OR 0,99 [0,53-1,84]
		Asthmatiques	2	OR 6,57 [0,48-90,5]
		Non allergie	11	OR 0,84 [0,41-1,72]
		Allergie	6	OR 2,83 [0,87-9,14]
MCPP	Pahwa et coll., 2012 <sup>a</sup> Canada (6 provinces) CCSPH	Non-asthmatiques + non- allergiques + non-rhumes des foins	35	OR <b>2,47 [1,55-3,94]</b>
		Asthmatiques + allergiques + rhumes des foins	16	OR 1,71 [0,86-3,40]
		Non-asthmatiques	48	OR <b>2,27 [1,52-3,38]</b>
		Asthmatiques	3	OR 1,42 [0,29-6,99]
		Non allergie	40	OR <b>2,74 [1,75-4,28]</b>
		Allergie	11	OR 1,30 [0,59-2,88]

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Cocco et coll. (2012) : Âge, province de résidence, exposition au diesel

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État de résidence

Eriksson et coll. (2008) : Âge, genre, année d'inclusion ou de diagnostic

Hardell (2008) : Âge, sexe, année de diagnostic (ou d'inclusion pour les témoins)

Hoar et coll. (1986) : Âge

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province de résidence, réponse des proches

Kogevinas et coll. (1995) : Variables confondantes potentielles prises en compte (nombre d'années depuis la première exposition et première exposition avant ou après 1970)

Lee et coll. (2004a) : Statut vital, âge, État

McDuffie et coll. (2005) : Âge, province de résidence

Miligi et coll. (2006) : Âge, genre, province de résidence

Mills et coll. (2005) : Âge, sexe, durée de l'affiliation à l'union et date de première affiliation

Pahwa et coll. (2012) : Âge, province de résidence, exposition au diesel

Wood et coll. (1987) : Âge

Zahm (1997) : Origine ethnique, âge, *calendar year*

Zahm et coll. (1990) : Âge

<sup>b</sup> Le nombre total de LNH est de 60 mais le nombre de cas dans chacune des catégories d'exposition n'est pas précisé ; il y a 38 cas de LNH nodulaire et 22 cas de LNH extra nodulaireSMR : ratio de mortalité standardisé ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; CCSPH : *Cross Canada Study of Pesticides and Health*

Tableau 4.XII : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre le glyphosate et les lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
<b>COHORTE PROSPECTIVE AHS</b>				
Glyphosate	De Roos et coll., 2005 <sup>a</sup> États-Unis (incidence)	Exposition professionnelle (applicateurs de pesticides)		
		Jours d'exposition durant la vie :		
		1-20	29	RR 1,00 [référence]
		21-56	15	RR 0,7 [0,4-1,4]
		57-2 678	17	RR 0,9 [0,5-1,6] p-trend=0,73
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0,1-79,5	24	RR 1,00 [référence]
		79,6-337,1	15	RR 0,6 [0,3-1,1]
		337,2-18 241	22	RR 0,8 [0,5-1,4] p-trend=0,99
	Exposés par rapport à non exposés ( <i>ever used</i> )	92	RR 1,1 [0,7-1,9]	
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>				
Glyphosate	De Roos et coll., 2003 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa et Minnesota, Nebraska, Kansas) 3 cas-témoins poolés : Cantor et coll., 1992 Hoar et coll., 1986 Zahm et coll., 1990	Agriculteurs		
		Régression logistique	36	OR 2,1 [1,1-4,0]
		Régression hiérarchique (incidence jugée comme augmentée si OR ≥ 1,3 et limite inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 0,8)	36	OR 1,6 [0,9-2,8]
Glyphosate	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> Suède 2 cas-témoins poolés (1 LNH + 1 HCL)	Exposition professionnelle		
		Analyse univariée	8	OR 3,04 [1,08-8,52]
		Analyse multivariée	8	OR 1,85 [0,55-6,20]
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>				

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Glyphosate	Cantor et coll., 1992 <sup>a</sup> États-Unis (Iowa, Minnesota)	Agriculteurs Manipulation de glyphosate ( <i>ever handled</i> )	26	OR	1,1 [0,7-1,9]
Glyphosate	McDuffie et coll., 2001 Canada (6 provinces) (cas incidents)	Exposition professionnelle	51	OR	1,26 [0,87-1,80]
		a) Âge et province de résidence	51	OR	1,20 [0,83-1,74]
		b) Ajustement supplémentaire à a) pour les variables médicales statistiquement significatives (cancers, allergies...)			
Glyphosate	Hardell et Eriksson, 1999 (cité dans Mink et coll., 2012) Suède	Fréquence d'exposition (nombre de jours/an) :			
		> 0 et ≤2	28	OR	1,00 [0,63-1,57]
Glyphosate	Hohenadel et coll., 2011 <sup>a</sup> Canada (6 provinces)	>2	23	OR	<b>2,12 [1,20-3,73]</b>
		Analyse univariée	4	OR	2,3 [0,4-13]
Glyphosate	Nordstrom et coll., 1998 <sup>a</sup> Suède	Analyse multivariée	4	OR	5,8 [0,6-54]
		Exposition professionnelle ( ?)			
Glyphosate	Cocco et coll., 2012 <sup>a</sup> 6 pays européens (EPILYMPH)	Glyphosate seul	19	OR	0,92 [0,54-1,55]
		Glyphosate + malathion	31	OR	<b>2,10 [1,31-3,37]</b>
Glyphosate	Nordstrom et coll., 1998 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle	4	OR	3,1 [0,8-12]
Glyphosate	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup> France (6 centres)	Exposition professionnelle : LNH	12	OR	1,0 [0,5-2,2]
Glyphosate	Orsi et coll., 2009 <sup>a</sup> France (6 centres)	Types de LNH :			
		Larges cellules diffuses (DLCL)	5	OR	1,0 [0,3-2,7]
		Lymphomes folliculaires (LF)	3	OR	1,4 [0,4-5,2]

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Glyphosate	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle		
		Ensemble	29	OR 2,02 [1,10-3,71]
		≤10 jours	12	OR 1,69 [0,70-4,07]
		>10 jours	17	OR <b>2,36 [1,04-5,37]</b>
		Analyse univariée	29	OR <b>2,02 [1,10-3,71]</b>
		Analyse multivariée	29	OR 1,51 [0,77-2,94]
		Types de LNH :		
		Tous les lymphomes à cellules B	NR	OR <b>1,87 [0,998-3,51]</b>
		SLL/LLC (lymphomes lymphocytiques/B-LLC)	NR	OR <b>3,35 [1,42-7,89]</b>
		LF (folliculaires, grades I-III)	NR	OR 1,89 [0,62-5,79]
		DLBCL (lymphomes diffus à larges cellules B)	NR	OR 1,22 [0,44-3,35]
		Autres lymphomes spécifiés à cellules B	NR	OR 1,63 [0,53-4,96]
		Lymphomes non-spécifiés à cellules B	NR	OR 1,47 [0,33-6,61]
		Lymphomes à cellules T	NR	OR 2,29 [0,51-10,4]
LNH non spécifié	NR	OR <b>5,63 [1,44-22,0]</b>		

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Cantor et coll. (1992) : Statut vital, âge, État, cigarette, historique familial de cancer lymphohématopoïétique, occupation à haut risque, expositions à haut risque dans les analyses logistiques

Cocco et coll. (2012) : Âge, sexe, éducation, centre

De Roos et coll. (2003) : Exposition aux 46 autres pesticides étudiés, âge et État

De Roos et coll. (2005) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

Eriksson et coll. (2008) : Âge, sexe, année de diagnostic ou d'engagement

Hardell et coll. (2002) : Étude, localisation, statut vital

Hohenadel et coll. (2011) : Âge, province, « *proxy respondent* »

Nordstrom et coll. (1998) : Âge, comté

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; HCL : leucémies à tricholeucocytes ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; SLL : *small lymphocytic lymphoma* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique

**Tableau 4.XIII : Résultats des études épidémiologiques sur le lien entre les pyréthrine et les lymphomes non hodgkiniens (LNH)**

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
<b>COHORTE PROSPECTIVE AHS</b>					
Perméthrine	Rusiecki et coll., 2009 <sup>a</sup> États-Unis (incidence)	Exposition professionnelle (applicateurs de pesticides)			
		Jours d'exposition durant la vie :			
		0	94	RR	1,00 [référence]
		≤8,75	8	RR	0,84 [0,41-1,74]
		8,74-50,75	5	RR	0,64 [0,26-1,68]
		>50,75	5	RR	0,69 [0,28-1,71] p-trend=0,22
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		0	94	RR	1,00 [référence]
<59,5	7	RR	0,81 [0,38-1,76]		
59,5-220,5	7	RR	0,94 [0,43-2,02]		
≥220,5	4	RR	0,48 [0,18-1,31] p-trend=0,18		
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS POOLÉES</b>					
Pyréthrine	Hardell et coll., 2002 <sup>a</sup> Suède 2 cas-témoins poolés (1 LNH + 1 HCL)	Exposition professionnelle	13	OR 1,16 [0,57-2,25]	
<b>ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>					
Perméthrine	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle	9	OR 1,23 [0,48-3,14]	

Substances	Référence Pays Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Pyréthrine	Eriksson et coll., 2008 <sup>a</sup> Suède	Exposition professionnelle		
		Ensemble	15	OR 1,74 [0,78-3,91]
		≤25 jours	8	OR 1,86 [0,60-5,75]
		>25 jours	6	OR 1,36 [0,41-4,51]
		Types de LNH :		
		Tous les lymphomes à cellules B	NR	OR 1,68 [0,73-3,86]
		SLL/CLL (lymphomes lymphocytiques/B-LLC)	NR	OR 2,40 [0,73-7,89]
		LF (folliculaires, grades I-III)	NR	OR 2,60 [0,79-8,51]
		DLBCL (lymphomes diffus à larges cellules B)	NR	OR 1,25 [0,34-4,61]
		Autres lymphomes spécifiés à cellules B	NR	OR 1,49 [0,32-6,94]
Lymphomes non-spécifiés à cellules B	NR	OR /		
Lymphomes à cellules T	NR	OR 2,20 [0,27-17,8]		
LNH non spécifié	NR	OR 3,14 [0,37-26,3]		
Pyréthrine	Orsi et coll., 2009 France (6 centres)	Exposition professionnelle : LNH	10	OR 1,3 [0,5-2,9]
		Types de LNH :		
		Larges cellules diffuses (DLCL)	3	OR 0,8 [0,2-3,0]
		Lymphomes folliculaires (LF)	4	OR 3,0 [0,9-10,4]
Pyréthrinoïdes	Miligi et coll., 2003 Italie (9 zones agricoles)	Exposition agricole : LNH+LLC	7	OR 0,8 [0,3-2,2]
Pyréthrinoïdes	Chiu et coll., 2006 (mêmes sujets que Zahm et coll., 1990)	Agriculteurs porteurs d'une translocation chromosomique		
		t(14;18)positif LNH vs. témoins	8	OR <b>4,9 [1,5-16,6]</b>
		t(14;18)négatif LNH vs. témoins	3	OR NR

<sup>a</sup> Facteurs d'ajustement :

Chiu et coll. (2006) : Âge, sexe, personne ayant répondu, historique familial de cancer

Eriksson et coll. (2008) : Âge, sexe, année de diagnostic ou d'engagement

Hardell et coll. (2002) : Étude, localisation, statut vital

Miligi et coll. (2003) : Âge, zone

Orsi et coll. (2009) : Âge, centre, statut socioéconomique

Rusiecki et coll. (2009) : Âge, facteurs démographiques, style de vie et autres pesticides

OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; NR : non rapporté ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; HCL : leucémies à tricholeucocytes ; DLBCL : *diffuse large B-cell lymphoma* ; LF : lymphome folliculaire ; SLL : *small lymphocytic lymphoma* ; LLC : leucémie lymphoïde chronique