

6

Myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler atteint des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes, cellules du système immunitaire produisant les anticorps (ou immunoglobulines). Ces cellules sont la forme activée des lymphocytes B. Cette prolifération ne concerne qu'un seul clone de plasmocyte, conduisant ainsi à la sécrétion d'un seul type d'immunoglobuline. Cette prolifération s'accompagne d'une ostéolyse qui se traduit par des manifestations osseuses cliniques ou radiologiques.

Classification et diagnostic

Les manifestations osseuses (douleurs osseuses, fractures ou tassements vertébraux) sont souvent à l'origine de la découverte d'un myélome. Le diagnostic se pose également devant une dégradation progressive de l'état général ou d'un syndrome anémique, ou la découverte fortuite d'une augmentation de la vitesse de sédimentation, d'une protéinurie ou d'une gammopathie monoclonale lors d'un bilan systématique. Plus rarement, c'est la survenue d'une complication (infection, insuffisance rénale, complication neurologique) qui conduira au diagnostic.

La prolifération monoclonale de plasmocytes malins est mise en évidence par des techniques d'immuno-fluorescence (tous les plasmocytes produisant le même type d'immunoglobulines composé de la même chaîne lourde ou chaîne légère) et de biologie moléculaire (tous les plasmocytes possédant le même réarrangement de chaînes des immunoglobulines).

Les myélomes multiples peuvent être définis selon le type de chaînes lourdes (Alpha, Delta, Epsilon, Gamma, Mu) ou légères (Kappa ou Lambda) de l'immunoglobuline monoclonale. Par ordre décroissant de fréquence, on individualise : les myélomes à IgG (55 %) ; les myélomes à IgA (20 %) ; les myélomes à chaîne légère (14 %), la chaîne légère étant lambda dans la majorité des cas ; le myélome à IgD est rare et particulièrement grave ; les myélomes à IgM et IgE sont exceptionnels.

Le myélome multiple est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. La dysglobulinémie monoclonale

bénigne (ou dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée) est une prolifération polyclonale avec des anomalies chromosomiques de type translocation (11;14). L'apparition du myélome est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires supplémentaires : translocation (4;14), dysrégulation des gènes *c-myc*, *N-ras* et *K-ras*, *Rb*.

Au cours de la progression de la maladie, on assiste à une augmentation du coefficient de prolifération tumorale, une évolution plasmoblastique, avec fréquemment la présence d'une translocation (14;16) et la mutation de gène suppresseur de tumeur *p53*.

Diagnostic différentiel

Le myélome multiple doit être différencié d'une gammopathie monoclonale bénigne, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* -MGUS- dont l'incidence est beaucoup plus grande que celle du myélome multiple.

Il doit également être différencié de la maladie des chaînes lourdes alpha (syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations du pourtour méditerranéen), caractérisée par une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive accompagnée d'un syndrome de malabsorption, de diarrhées et de douleurs abdominales. L'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment Fc).

Facteurs pronostiques

L'âge est un facteur important : on observe un pourcentage plus élevé de décès précoces chez les patients les plus âgés mais la maladie est plus agressive pour les sujets jeunes. Durie et Salmon ont proposé un modèle permettant d'apprécier l'importance de la masse tumorale à partir de paramètres simples comme le taux d'immunoglobuline monoclonale, son type, le taux d'hémoglobine, la calcémie, le nombre de lésions osseuses et l'importance de l'excrétion urinaire de chaîne légère (Durie et Salmon, 1975). Cette classification répartit les patients en trois groupes (stades I, II et III) de valeur pronostique, la survie étant d'autant plus courte que la masse tumorale est importante.

Les myélomes à IgA, IgD et à chaînes légères sont de plus mauvais pronostic que les myélomes à IgG.

La présence d'insuffisance rénale (liée au dépôt de chaînes légères, à l'amylose ou l'hypercalcémie) est aussi un facteur péjoratif.

En dehors de la classification de Durie et Salmon, de nouveaux facteurs pronostiques ont été récemment identifiés (Greipp et coll., 2005) : la b2 microglobuline, la protéine réactive C ou des anomalies cytogénétiques telle la délétion du chromosome 13.

Étiologie

Les causes de la maladie restent encore inconnues. Les marqueurs génétiques associés à la maladie sont hétérogènes, et les mécanismes moléculaires communs de l'initiation et de la progression du cancer chez les différents patients ne sont pas clarifiés. Récemment, il a été mis en évidence une sous-expression de plusieurs gènes dans les cellules plasmocytaires des patients. Le nombre de gènes sous-exprimés augmente avec la progression de la maladie. Beaucoup des gènes dérégulés sont la cible des protéines Polycomb (PcG) impliquées dans la formation des complexes qui peuvent remodeler la chromatine et réguler ainsi l'expression de certains gènes de manière épigénétique (Kalushkova et coll., 2010).

Incidence et mortalité

Chez l'homme et chez la femme, l'incidence du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives est en augmentation. En France, le taux d'incidence (standardisé sur l'âge de la population mondiale) a augmenté de 2,2 % par an chez l'homme et de 1,8 % chez la femme entre 1980 et 2005, l'augmentation étant respectivement de 1,5 et 1,1 % entre 2000 et 2005 (Bélot et coll., 2008). L'enregistrement du myélome multiple et des maladies immunoprolifératives présente certaines difficultés, le myélome multiple doit être distingué des MGUS qui ne sont pas considérées comme des cancers et non consignées dans les registres, et la distinction entre ces deux entités repose sur certains examens complémentaires non réalisés systématiquement. Une étude récente montre qu'après un suivi moyen de 15 ans, 8 % des patients porteurs de MGUS développent une hémopathie maligne, et le risque de transformation des MGUS est évalué à 1 % par an.

En 2005, avec 4 516 nouveaux cas estimés en 2005, dont 54 % survenant chez l'homme, le myélome multiple des os et les maladies immunoprolifératives se situent au 16^e rang des cancers et représentent 1,4 % de l'ensemble des cancers incidents. Les taux d'incidence standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont de 4,6 chez l'homme et 2,9 chez la femme. Le myélome est très rarement observé avant 40 ans et son incidence augmente avec l'âge chez l'homme et chez la femme.

Le myélome multiple se situe au 15^e rang des décès par cancer, et représente 1,9 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés (pour 100 000 personnes-années) sont respectivement de 2,3 et de 1,6, chez l'homme et chez la femme.

L'estimation pour 2011 est donnée dans le tableau 6.I.

Tableau 6.1 : Projection de l'incidence du myélome multiple et mortalité chez l'homme et chez la femme pour l'année 2011 en France (d'après InVS et InCa 2011)

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de cas	Taux	Nombre de décès	Taux
3 210	5,3	1 588	2,3	2 720	3,5	1 455	1,4

Taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

Selon les données de Globocan 2008³³, portant sur 20 régions du monde, les taux d'incidence du myélome multiple pour 100 000 personnes-années, standardisés pour l'âge et sur la population mondiale sont estimés à 1,5 pour les 2 sexes, et pour l'homme et la femme sont estimés respectivement de 1,7 et 1,3 ce qui représente 0,8 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers estimés (Ferlay et coll., 2010). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées (Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande, Europe) et se situent entre 3,0 et 3,9. Les taux les plus faibles sont observés dans les régions en voie de développement (0,8).

En 2008, le nombre de morts a été estimé à 72 000 soit environ 1 % de l'ensemble des mortalités dues à des cancers. Le taux de mortalité pour les deux sexes est estimé à 1,0 pour 100 000 personnes années ; il est légèrement plus élevé chez l'homme (1,2 *versus* 0,9). Les taux de mortalité les plus élevés sont observés dans les pays les plus développés (entre 1,7 et 2,1).

Exposition professionnelle aux pesticides et myélome multiple

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et myélomes multiples sont nettement moins nombreuses que celles concernant les lymphomes non hodgkiniens ou les leucémies.

L'analyse des données sera articulée de la façon suivante : la synthèse des résultats des méta-analyses réalisées sur le sujet fera l'objet de la première partie. Seront abordés ensuite les résultats de cohortes concernant l'association entre une exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble et le risque de myélomes multiples. Dans une troisième partie, les résultats seront présentés par familles chimiques. Il s'agira essentiellement de données émanant de cohortes industrielles et de la cohorte prospective *Agricultural Health Study*. L'analyse ne portera pas sur les études cas-témoins.

Méta-analyses

La littérature épidémiologique portant sur les risques de myélomes multiples en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides a été revue de façon systématique par plusieurs auteurs qui ont réalisé des méta-analyses. Entre 1992 et 2009, six méta-analyses ont été publiées (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Merhi et coll., 2007 ; Perrotta et coll., 2008 ; Jones et coll., 2009) (tableau 6.II). Parmi elles, deux portent spécifiquement sur les myélomes multiples (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), une sur les cancers hématopoiétiques (Merhi et coll., 2007) et trois portent sur l'ensemble des cancers mais présentent également les résultats pour chaque type de cancer individuellement (Blair et coll., 1992 ; Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses vont de 2 à 32 et ont été publiées entre 1970 et 2007 (tableau 6.II). En se référant aux types d'activités professionnelles considérés, quatre méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Perrotta et coll., 2008), 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 (Merhi et coll., 2007). Les résultats de ces méta-analyses (valeurs combinées des estimateurs de risque et intervalles de confiance à 95 %) sont repris dans la figure 6.1.

Dans l'ensemble, toutes montrent une augmentation de risque de survenue de myélomes multiples allant de 9 % à 39 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale. Sur les quatre méta-analyses portant sur des agriculteurs, cette augmentation de risque atteint un niveau de significativité statistique dans trois (Blair et coll., 1992 ; Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), l'augmentation est à la limite de la significativité statistique pour la quatrième (Acquavella et coll., 1998) ainsi que pour celle portant sur des travailleurs dans le secteur agricole et non-agricole (Merhi et coll., 2007). L'augmentation n'est pas significative dans la méta-analyse concernant l'exposition de travailleurs en industrie de production de produits phytopharmaceutiques (Jones et coll., 2009).

Rappelons que ces méta-analyses ne sont pas totalement indépendantes dans la mesure où Acquavella et coll. (1998) ont réactualisé la méta-analyse de Blair et coll. (1992) et, par ailleurs, un bon nombre d'études épidémiologiques se retrouvent dans plusieurs méta-analyses.

Les plus fortes augmentations significatives de risque ont été observées dans la méta-analyse de Perrotta et coll. (2008) pour les agriculteurs ayant travaillé au moins 10 ans dans une ferme ainsi que pour ceux qui ont été exposés au DDT. Concernant d'autres familles chimiques de pesticides, une augmentation non significative du risque de myélomes multiples a été rapportée par

Jones et coll. (2009) chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides pris dans leur ensemble alors qu'un degré de significativité statistique a été atteint dans une étude individuelle mentionnée dans la méta-analyse de Perrotta et coll. (2008).

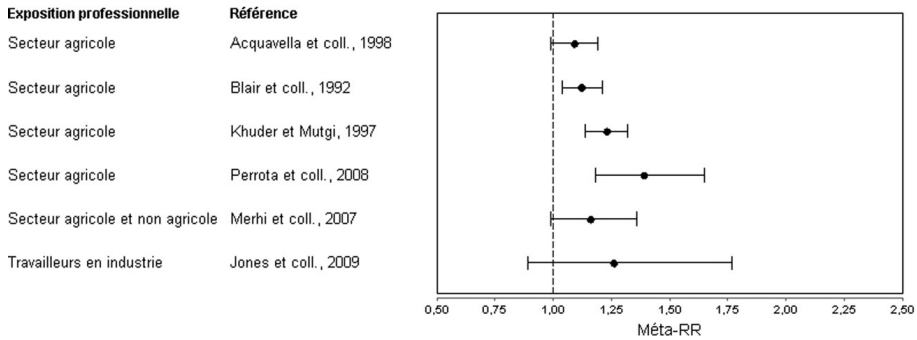


Figure 6.1 : Résultats des méta-analyses sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les myélomes multiples (méta-RR et intervalle de confiance à 95 %)

La plupart des auteurs ont observé une hétérogénéité importante entre les résultats des différentes études épidémiologiques. Plusieurs regroupements d'études ont été réalisés afin d'essayer d'en identifier la (les) cause(s). Selon Perrotta et coll. (2008), les principales sources d'hétérogénéité seraient le *design* de l'étude, l'ajustement des estimateurs des études individuelles selon le niveau d'éducation et les différentes techniques agricoles (« *farming techniques* »), les pesticides utilisés à travers le monde et selon les décennies. Une analyse des données de l'ensemble des méta-analyses selon le type d'enquête épidémiologique n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation de risque liée plus spécifiquement aux études cas-témoins par rapport aux études de cohortes. En effet, des résultats discordants ont été rapportés : sur les 4 méta-analyses ayant combiné des études de cohortes, 2 ont montré une augmentation statistiquement significative du risque (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008) alors que les 2 autres non (Acquavella et coll., 1998 ; Jones et coll., 2009). Il en va presque de même pour les études cas-témoins : 2 méta-analyses ont montré une augmentation significative du risque (Khuder et Mutgi, 1997 ; Perrotta et coll., 2008), un auteur n'a pas mis en évidence une telle augmentation (Acquavella et coll., 1998) et un auteur a montré une augmentation à la limite de la significativité statistique (Merhi et coll., 2007). Les regroupements d'études PMR (*Proportional Mortality Ratio*) et de celles se basant sur des certificats de décès ont toutes montré une augmentation significative du risque de développer un myélome multiple (Khuder et Mutgi, 1997 ; Acquavella et coll., 1998 ; Perrotta et coll., 2008).

En résumé, toutes les méta-analyses réalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de myélomes multiples ont globalement rapporté une augmentation du risque. Un degré de significativité statistique a été atteint pour 3 d'entre-elles sur les 6, pour 2 méta-analyses les résultats étaient à la limite de la significativité statistique et pour la dernière, il n'y avait pas de significativité statistique. Une certaine cohérence a pu être observée entre les résultats des méta-analyses portant sur les agriculteurs. En revanche, il n'en va pas de même pour les résultats présentés selon le type d'étude épidémiologique (cas-témoins, cohortes). Par ailleurs, l'hétérogénéité existant entre les enquêtes épidémiologiques mise en évidence par plusieurs auteurs requière une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Études de cohortes : pesticides tous types confondus

Dans la présente section, seuls seront repris les résultats des enquêtes de cohorte ayant étudié la relation entre l'exposition aux pesticides tous types confondus et les myélomes multiples. Les cohortes focalisant sur un (des) type(s) ou famille(s) spécifique(s) de pesticide seront analysées dans les sections suivantes.

Agricultural Health Study (AHS)

Les valeurs d'incidence et de mortalité des myélomes multiples observées au sein de l'importante cohorte prospective nord-américaine AHS sont reprises dans le tableau 6.III.

L'incidence est augmentée sans atteindre de degré de significativité chez les applicateurs exploitants agricoles exposés aux pesticides dans leur ensemble (Alavanja et coll., 2005 ; Koutros et coll., 2010). Une stratification par État (Iowa et Caroline du Nord) met en évidence une augmentation significative du risque de myélomes multiples chez ces applicateurs en Caroline du Nord alors que cette augmentation reste non significative pour l'État de l'Iowa (Koutros et coll., 2010). Pour les conjoints des applicateurs exploitants agricoles pris dans leur ensemble, une diminution (non significative) de risque a été rapportée lors de la dernière réévaluation des données de même que dans la sous-cohorte de Caroline du Nord (Koutros et coll., 2010).

Des calculs de ratios d'incidence standardisée relatifs (rSIR) ont été effectués afin de tenir compte du déficit observé pour l'ensemble des cancers dans l'AHS (Koutros et coll., 2010). Des valeurs de rSIR supérieures à celles des SIR ont été observées : chez les applicateurs exploitants agricoles, l'augmentation, non significative pour le SIR, devient significative pour le rSIR et chez les conjoints, la diminution non significative du SIR se transforme en une augmentation non significative pour le rSIR.

Les taux de mortalité dus aux myélomes multiples suivent la même tendance que les taux d'incidence avec un SMR augmenté de façon non significative chez les applicateurs de pesticides exploitants agricoles et diminué de manière non significative chez leurs conjoints. L'augmentation de mortalité devient statistiquement significative quand elle est exprimée sous forme de rSMR chez les applicateurs exploitants agricoles et la diminution (non significative) de mortalité observée chez les conjoints pour le SMR se transforme en une augmentation (non significative) quand les résultats sont exprimés en rSMR (Waggoner et coll., 2011).

Cohortes autres que l'AHS

Les enquêtes épidémiologiques autres que celles de l'AHS sur le lien entre une exposition aux pesticides tous types confondus et les myélomes multiples sont reprises dans le tableau 6.IV. Cette liste n'est pas exhaustive : afin d'éviter autant que possible toute redondance entre les études, pour chaque localisation géographique et pour un même groupe d'exposition, n'ont été retenues que les études les plus récentes ou les plus complètes. Quinze études ont ainsi été sélectionnées : 8 études européennes, 3 études issues d'Amérique du Nord et 4 d'autres parties du monde (Australie, Amérique Centrale).

La plus importante étude européenne est celle de Pukkala et coll. (2009) qui fournit des données de suivi de 15 millions d'individus provenant de 5 pays nordiques : Suède, Norvège, Islande, Danemark et Finlande. Cette étude a montré une augmentation significative, modeste mais consistante, de l'incidence de myélomes multiples chez les agriculteurs, pour les deux sexes et pour tous les pays nordiques, excepté le Danemark. Une légère augmentation significative du risque de myélomes multiples a également été observée chez les hommes pratiquant le métier de jardinier. En France, un risque significativement augmenté de décès par suite de myélomes multiples de 59 % a été observé chez des agriculteurs et ouvriers agricoles (Viel et Richardson, 1993). En Grande-Bretagne, chez les utilisatrices de pesticides à usage agricole, des risques significativement accrus de mortalité et d'incidence ont été rapportés mais avec des intervalles de confiance très larges (Frost et coll., 2011). Dans cette étude, des valeurs d'incidence significativement augmentées ont également été observées pour les hommes ainsi que pour les deux sexes confondus. À l'inverse, deux études d'Amérique du Nord sur les 3 sélectionnées montrent une diminution statistiquement significative du risque de mortalité chez des agriculteurs (Semenciw et coll., 1994) et chez des applicateurs aériens de pesticides par rapport au risque observé chez des instructeurs (Cantor et Silberman, 1999). Des diminutions non significatives de risque de myélomes multiples ont été observées dans les deux des quatre études émanant d'Italie du Nord (Bucci et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005). En Italie Centrale, une augmentation non significative de risque a été rapportée chez les utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence dans la Province de Rome

(Figa-Talamanca et coll., 1993) ainsi que chez les utilisateurs de pesticides (hommes ; hommes et femmes combinés) de la Province de Viterbo possédant une licence (Sperati et coll., 1999). Dans une étude Irlandaise, l'exposition aux pesticides n'a pas modifié significativement les risques de mortalité : des diminutions de risque ont été rapportées chez des agriculteurs et autres travailleurs agricoles (hommes ; deux sexes confondus) alors qu'une légère augmentation de risque a été rapportée chez les femmes (Dean, 1994). Des tendances inverses ont été rapportées pour les 2 études du Costa Rica (augmentation non significative de l'incidence dans l'étude de Wesseling et coll., 1996 et diminution non significative de la mortalité dans l'étude de Hofmann et coll., 2006). Les deux études australiennes ont montré une diminution non significative de l'incidence de myélomes multiples chez des travailleurs exposés aux pesticides dans le cadre d'une campagne de lutte contre les tiques ou autres (Beard et coll., 2003 ; MacFarlane et coll., 2010).

En résumé, il est très difficile de conclure quant à l'existence ou non d'une relation entre l'exposition aux pesticides, tous types confondus, et la survenue de myélomes multiples sur la base du peu de cohérence entre les résultats observés. Néanmoins, les résultats les plus préoccupants sont, en Amérique du Nord, des augmentations significatives des ratios d'incidence (41 %) et de mortalité (89 %) standardisés relatifs observés chez les applicateurs de pesticides. En Europe, des augmentations significatives de l'incidence de myélomes multiples sont rapportées chez les agriculteurs des pays nordiques. On note une consistance des résultats au sein de cette large étude pour les deux sexes et pour 4 des 5 pays étudiés.

Exposition aux familles ou substances actives de pesticides

Organochlorés

Peu d'études ont rapporté des données sur le lien entre exposition aux organochlorés (par exemple : aldrine, dieldrine, DDT, chlordane, endrine, heptachlore, lindane, méthoxychlore, nonachlore, oxychlordane, taxophène) et les myélomes multiples (tableau 6.V).

Travailleurs en industrie

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, endrin) et une en Italie (production de plusieurs agents chimiques dont des organochlorés) ont été suivies mais très peu d'entre elles rapportent des cas de myélomes multiples. La dernière mise à jour du suivi de la cohorte de travailleurs dans une industrie

de production et de formulation d'aldrine et dieldrine aux Pays-Bas a montré une augmentation non significative du risque de myélomes multiples fondée sur 2 cas. Un cas a été observé pour les expositions les plus fortes (« *intake* » de 750 mg) et l'autre pour les expositions les plus faibles (« *intake* » de 270 mg) d'après des dosages sanguins. Et, de même, un cas a été observé parmi les travailleurs occupant les postes pour lesquels les expositions ont été estimées comme étant les plus fortes (opérateurs) et l'autre cas a été observé parmi les superviseurs très faiblement exposés. Il n'y a donc pas d'évidence d'une augmentation de risque de mortalité par myélomes multiples résultant d'une exposition à l'aldrine ou au dieldrine (Van Amelsvoort et coll., 2009). Deux cas de myélomes multiples ont également été rapportés par Amoateng-Adjepong et coll. (1995) dans la dernière mise à jour des données issues des industries américaines. Ces 2 cas ont été observés chez des travailleurs masculins noirs-américains pour lesquels une augmentation significative de risque est mentionnée par les auteurs. Toutefois, ceux-ci ne considèrent pas cette augmentation comme étant liée à leur activité professionnelle vu que cette activité n'est pas différente de celle des « blancs » et qu'aucun cas n'a été observé chez ces derniers. Notons également les travaux de Cohen et coll. (1998) qui observent une plus forte prévalence de MGUS et de myélomes multiples chez les populations noires suggérant une susceptibilité génétique à un évènement précoce de cancérogenèse conduisant au développement d'un myélome multiple.

Agriculteurs : cohorte AHS

À notre connaissance, aucune étude issue de la cohorte prospective AHS n'a présenté de résultats sur la relation entre l'utilisation de pesticides organochlorés et l'incidence de myélomes multiples. Toutefois, une augmentation statistiquement significative de risque de prévalence de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) a été observée au sein des utilisateurs de dieldrine dans la cohorte AHS (Landgren et coll., 2009). Il est à noter que 8 % des MGUS évoluent vers un myélome multiple. L'utilisation de ce biomarqueur pourrait constituer une approche intéressante dans l'étude de facteurs étiologiques des myélomes multiples étant donné que l'exposition aux pesticides semble induire plus de cas de MGUS que de myélomes multiples (Alavanja et Bonner, 2012).

Autres groupes d'exposition

Une étude de cohorte portant sur des travailleurs de la Province de Rome ayant obtenu une licence spéciale pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques, a montré une augmentation non significative du risque, quel que soit le groupe de comparaison (provincial ou national) (Figa-Talamanca et coll., 1993). En Islande, une cohorte d'utilisateurs de pesticides (horticulteurs, jardiniers, cultivateurs, producteurs de légumes...) a montré une diminution non significative de l'incidence de myélomes multiples (Zhong et

Rafnsson, 1996). Parmi les pesticides utilisés, le 2,4-D (phénoxy herbicide), le parathion (organophosphoré), le lindane (organochloré) et le chlorfenvinphos (organophosphoré) représentent les pesticides pour lesquels les plus grandes quantités (en kg de matière active) ont été achetées.

En résumé, très peu d'études portent sur le lien entre l'exposition aux organochlorés et le risque de myélomes multiples. Les observations sont fondées sur un très faible nombre de cas (maximum 2). Pour deux études sur les trois, une augmentation non significative du risque a été observée. Pour deux études sur trois, les organochlorés représentent une classe de pesticides mentionnée parmi d'autres auxquelles sont également exposés les travailleurs.

Organophosphorés

Travailleurs en industrie

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 myélomes multiples.

Agriculteurs : cohorte AHS

Parmi les différents organophosphorés ayant fait l'objet d'investigations au sein de la cohorte AHS, seule l'étude portant sur le chlorpyrifos a mentionné des cas de myélomes multiples (tableau 6.VI). Dans les catégories d'exposition les plus élevées, un risque augmenté (mais sans atteindre de significativité statistique) a été observé quelle que soit la mesure d'exposition (en jours d'exposition et en tenant compte de l'intensité) mais ce risque n'augmente pas avec l'exposition et est plus faible quand la mesure d'exposition tient compte de l'intensité (Lee et coll., 2004a).

Agriculteurs : autres cohortes

Deux cohortes ayant suivi des utilisateurs de pesticides exposés à des organophosphorés parmi d'autres pesticides en Italie et en Islande ont rapporté des risques non significativement augmentés chez les hommes en Italie et uniquement chez les femmes en Islande (Figa-Talamanca et coll., 1993 ; Zhong et Rafnsson, 1996).

En résumé, le très faible nombre d'études portant sur un lien potentiel entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de myélomes multiples ne permet pas de conclure à ce sujet. Quant ils sont augmentés, les risques ne le sont pas de manière significative et ne suivent pas une relation dose-effet.

Triazines/triazinones

Une revue récente s'est intéressée aux associations entre une exposition aux herbicides de la famille des triazines et les cancers (Sathiakumar et coll., 2011). Les myélomes multiples n'ont été que très peu analysés et les études épidémiologiques disponibles ne fournissent pas d'évidence de l'existence d'une relation entre une exposition à l'atrazine ou autres herbicides de la famille en général et les myélomes multiples. Les résultats des 3 études de cohortes sur le lien entre exposition aux triazines et myélomes multiples sont synthétisés dans le tableau 6.VII selon le groupe d'exposition.

Travailleurs en industrie

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 (Sathiakumar et coll., 1992 et 1996 ; Sathiakumar et Delzell, 1997 ; MacLennan et coll., 2002 et 2003). Seule l'étude de MacLennan et coll. (2002) a mentionné l'existence de 2 cas de myélomes multiples observés dans l'industrie de Louisiane. Ce nombre était supérieur au nombre attendu (0,4) et le calcul du SIR a montré une augmentation non significative du risque de myélomes multiples sans que ces résultats n'aient été commentés par les auteurs.

Agriculteurs

À notre connaissance, seules 2 études de cohortes réalisées dans le cadre de l'AHS rapportent des données sur myélomes multiples et exposition spécifique aux triazines, et plus spécifiquement à l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004 ; Beane Freeman et coll., 2011). Ces études sont redondantes, l'une étant une réactualisation des résultats de l'autre. L'étude la plus récente n'a montré qu'une très faible augmentation (non significative) du risque de myélomes multiples pour le quartile d'exposition le plus élevé et seulement pour la mesure d'exposition exprimée en jours d'exposition au cours de la vie. Dans tous les autres cas, c'est une diminution de risque qui a été observée.

En résumé, les études épidémiologiques disponibles sont insuffisantes pour permettre de juger de l'existence d'un lien entre une exposition à l'atrazine ou aux herbicides de la famille des triazines en général et les myélomes multiples.

Chloroacétanilides

Travailleurs en industrie

Aux États-Unis (dans l'Iowa), aucune des 3 études portant sur la mortalité et l'incidence de cancers chez des travailleurs exposés à l'alachlore dans une

industrie de production n'a rapporté de données sur les myélomes multiples (Leet et coll., 1996 ; Acquavella et coll., 1996 et 2004).

Agriculteurs : cohorte AHS

Dans la cohorte AHS, le risque de survenue de myélomes multiples est augmenté de façon manifeste dans la catégorie d'exposition la plus élevée à l'alachlore sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique (intervalles de confiance très larges) (Lee et coll., 2004b). Une tendance exposition-réponse a également été mise en évidence (tableau 6.VIII). Bien que l'interprétation de ces résultats soit limitée par le faible nombre de cas, les auteurs suggèrent néanmoins une association possible entre l'application d'alachlore et les myélomes multiples. Un autre chloroacétanilide, le méto-lachlore, a fait l'objet d'une investigation au sein de l'AHS, mais le nombre de cas observés était insuffisant pour permettre une analyse (Rusiecki et coll., 2006).

En résumé, une seule cohorte concernant une exposition professionnelle aux chloroacétanilides présente des résultats sur les risques de myélomes multiples, ce qui est évidemment tout à fait insuffisant pour permettre de conclure.

Hydrocarbures halogénés

Travailleurs en industrie

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 mentionné de cas de myélomes multiples (Wong et coll., 1984 ; Olsen et coll., 1995).

Agriculteurs : autre cohorte

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 6.IX). La première a étudié l'incidence de différents types de cancers chez ces travailleurs et a présenté les résultats pour des cancers observés au moins chez 5 cas. Une augmentation non significative du risque de myélomes multiples chez les hommes (portant sur 6 cas) a été observée. Aucune donnée n'a été rapportée pour les myélomes multiples chez les femmes (Wesseling et coll., 1996). La deuxième étude s'est intéressée à la mortalité observée chez ces travailleurs. Une diminution non significative de risque a été rapportée (portant sur 8 cas) chez les hommes alors qu'aucun cas n'a été mentionné chez les femmes (Hofmann et coll., 2006).

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

Carbamates-thiocarbamates

Il n'a pas été identifié d'étude de cohorte publiée dans la littérature scientifique et portant sur des travailleurs exposés aux carbamates, ayant développé des myélomes multiples.

Phénoxy herbicides : MCPA et 2,4-D

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 se concentrera 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 entraînera donc une certaine redondance.

Une étude internationale portant sur des travailleurs en usine de production de phénoxy herbicides et sur d'autres les pulvérisant, a rapporté une augmentation non significative du risque de myélomes multiples sur la base des 8 cas observés parmi les travailleurs non exposés aux TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine) ou aux dioxines (SMR=1,59 ; IC 95 % [0,69-3,13]) (Kogevinas et coll., 1997).

MCPA – Travailleurs en industrie

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 (Lynge, 1998) (tableau 6.X). Aucun cas n'a été rapporté par Becher et coll. (1996) ni par Boers et coll. (2010). Une augmentation non significative du risque de mortalité due aux myélomes multiples a été observée par Coggon et coll. (1986). Ces auteurs n'ont pas mis en évidence de gradient exposition-réponse quand l'exposition est exprimée en grade alors qu'une très légère augmentation est observée avec

la durée d'exposition de même qu'avec le temps de latence depuis la première exposition. Lyngé (1998) a rapporté des valeurs d'incidence élevées (mais non significatives) pour les femmes (SIR=4,55 ; IC 95 % [0,6-16,4]). En revanche, la combinaison des données pour les deux sexes montre une diminution non significative de risque.

MCPA – Autre cohorte

Une étude réalisée dans le Piémont chez des utilisateurs de pesticides ayant une licence d'utilisation a montré une diminution significative du risque de mortalité due aux myélomes multiples chez ces individus (Torchio et coll., 1994).

2,4-D – Travailleurs en industrie

Les données émanant des études réalisées au Danemark (Lyngé, 1998) sont équivalentes à 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) (tableau 6.XI). Une diminution (non significative) de risque de myélomes multiples a été observée dans ces deux études.

2,4-D – Autres cohortes

Le suivi de 3 autres cohortes rapportant des valeurs de mortalité ou d'incidence chez différents types d'utilisateurs de pesticides au Canada, en Italie et en Islande (Ritter et coll., 1990 ; Torchio et coll., 1994 ; Zhong et Rafnsson, 1996) a montré une diminution non significative de risque de mortalité des suites de myélomes multiples dans ces cohortes à l'exception d'une forte augmentation (non significative) de risque observée chez les femmes dans l'étude de Zhong et Rafnsson (1996) (tableau 6.XI).

En résumé, les données épidémiologiques disponibles sur les deux phénoxy herbicides (MCPA et 2,4-D) pour lesquels une contamination aux PCDDs/PCDFs est peu probable sont peu nombreuses et, pour un même agent, montrent peu de cohérence entre les résultats. Aucun effet significatif pertinent n'a été rapporté et si des tendances à l'augmentation de risque sont observées dans certains groupes d'exposition, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir conclure quant aux risques de myélomes multiples que représentent ces agents.

Autres (classes de) pesticides

Il existe d'autres (classes de) pesticides ayant fait l'objet d'investigations uniquement dans l'AHS sur le risque de myélomes multiples (tableau 6.XII).

Glyphosate (Roundup)

Le fait d'avoir utilisé (*ever used*) du glyphosate augmente le risque de myélomes multiples de plus de 2 fois (mais sans atteindre le seuil de significativité statistique) (De Roos et coll., 2005). Cette augmentation est consistante selon l'état considéré (Iowa ou Caroline du Nord). Une observation similaire a été faite pour le tercile d'exposition le plus élevé quand elle est exprimée en journées d'utilisation cumulatives (combinant durée et fréquence). Il existe également certaines indications de l'existence d'une relation dose-réponse dans la mesure où les risques augmentent avec les expositions les plus élevées. Cependant, les auteurs de l'étude ne concluent pas à l'existence d'une association entre exposition au glyphosate et risque de myélomes multiples mais la suggèrent seulement étant donné, entre autres, que cette association disparaît quand l'exposition tient également compte de l'intensité et quand le tercile le plus bas est pris comme groupe de comparaison plutôt que l'absence d'exposition (De Roos et coll., 2005).

Perméthrine

Une augmentation significative de risque de myélomes multiples est observée pour les groupes présentant le niveau d'exposition le plus élevé, quelle que soit la catégorie d'exposition et quel que soit le groupe de comparaison (Rusiecki et coll., 2009). De plus, les tests de tendance sont statistiquement significatifs. Les auteurs ont complété leur analyse par l'utilisation d'autres métriques d'exposition (le nombre d'années d'exposition, le nombre de jours moyen d'exposition par an, un score d'intensité pour la perméthrine) et tous les résultats ont confirmé l'existence d'une relation. Néanmoins, les auteurs n'excluent pas que ces résultats soient dus à la chance vu le nombre peu élevé de cas observés (Rusiecki et coll., 2009).

En conclusion, si globalement, comme en attestent les méta-analyses réalisées sur le sujet, les études tendent à mettre en évidence l'existence d'un lien entre exposition aux pesticides et myélomes multiples, trop d'imprécisions subsistent pour pouvoir le confirmer. Les données disponibles sont très nettement insuffisantes et les résultats peu consistants pour permettre une conclusion objective. Les observations émanant des cohortes d'individus exposés aux pesticides, tous types confondus, qui paraissent les plus préoccupantes proviennent de l'AHS pour les études d'Amérique du Nord et de la grande cohorte reprenant les données de 5 Pays nordiques, pour les études européennes. Dans l'étude AHS, des augmentations significatives des ratios

d'incidence (41 %) et de mortalité (89 %) standardisés relatifs chez les applicateurs exploitants agricoles de pesticides ont été rapportés. Et, dans les Pays nordiques, des augmentations significatives de l'incidence de myélomes multiples chez les agriculteurs, consistantes quel que soit le sexe ou le pays concerné (à l'exclusion du Danemark) ont été observées.

Les cohortes de travailleurs exposés principalement à une famille ou à une substance active de pesticide bien spécifique sont très nettement insuffisantes. Elles portent généralement sur un nombre de cas très limité et rendent extrêmement difficile l'étude de l'existence éventuelle d'une relation entre ce type d'exposition et les myélomes multiples. Il faut rappeler que l'incidence du myélome multiple est faible ce qui explique le peu de cas retrouvés dans les études. Ceci constitue une des limitations des analyses par substance active. Si des tendances à l'augmentation de risque ont été observées dans certaines études, elles ne présentaient pas de gradient exposition-réponses et elles étaient inversées dans d'autres groupes. Toutefois les résultats de l'AHS suggèrent que le risque de myélomes multiples pourrait être augmenté suite à une exposition au glyphosate ou à la perméthrine mais ces observations doivent être confirmées par d'autres études. Dans leur revue, Alavanja et Bonner (2012) considèrent que l'utilisation de biomarqueurs précliniques de myélomes multiples comme le MGUS, pourrait constituer une approche très intéressante pour évaluer des hypothèses sur l'étiologie des myélomes multiples étant donné que l'exposition aux pesticides semble induire plus de cas de MGUS que de myélomes multiples.

BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA J, RIORDAN S, ANNE M, LYNCH C, COLLINS J 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 J, 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 MCR, BONNER MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012, **15** : 238-263

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

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

BEANE FREEMAN LE, 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, **19** : 1253-1259

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, McMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 724-730

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

BÉLOT A, VELTEN M, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, LAUNOY G, et coll. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132p

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

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

BUCCI L, NANNI O, RAVAIOLI A, FALCINI F, RICCI R, et coll. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from Northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 249-256

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, LEE M. Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8** : 3579-3590

CANTOR KP, SILBERMAN W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 239-247

COGGON D, PANNETT B, WINTER PD, ACHESON ED, BONSALL J. Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health* 1986, **12** : 448-454

COHEN HJ, CRAWFORD J, RAO MK, PIEPER CF, CURRIE MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998 **104** : 439-444

DEAN G. Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancer in agricultural workers in the Republic of Ireland. *J Epidemiol Community Health* 1994, **48** : 364-368

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

DURIE BG, SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975, **36** : 842-854

- 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* 2010, **127** : 2893-2917
- FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P, BASCHERINI S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the Province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 579-583
- FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011, **61** : 303-310
- GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, et coll. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 3412-3420
- 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
- INVS, INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint Maurice, InVS, 2011 : 1-78 (disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/>)
- KALUSHKOVA A, FRYKNÄS M, LEMAIRE M, FRISTEDT C, AGARWAL P et coll. Polycomb Target Genes Are Silenced in Multiple Myeloma. *PLoS ONE* 2010, **5** : e11483
- 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
- KHUDER SA, MUTGI AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 510-516
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI P, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075
- 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
- LANDGREN O, KYLE RA, HOPPIN JA, BEANE FREEMAN LE, CERHAN JR, et coll. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009, **113** : 6386-6391
- 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* 2004a, **96** : 1781-1789
- LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMEDI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380
- LEET T, ACQUAVELLA J, LYNCH C, ANNE M, WEISS N, et coll. Cancer incidence among alachlor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 300-306

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

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MONACO A, SIM MR. Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010, **20** : 273-280

MACLENNAN PA, DELZELL E, SATHIAKUMAR N, MYERS SL, CHENG H, et coll. 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

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

NANNI O, RAVAIOLI A, BUCCHI L, FALCINI F, RICCI R, et coll. Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in northern Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 337-344

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

PERROTTA C, STAINES A, COCCO P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol* 2008, **3** : 27

PUKKALA E, MARTINSEN JI, LYNGE E, GUNNARSDOTTIR HK, SPAREN P, et coll. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009, **48** : 646-790

RITTER L, WIGLE DT, SEMENCIW RM, WILKINS K, RIEDEL D, MAO Y. Mortality study of Canadian male farm operators: cancer mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *Med Lav* 1990, **81** : 499-505

RUSIECKI JA, DE RA, LEE WJ, DOSEMEDI 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, DOSEMEDI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

RUSIECKI JA, PATEL R, KOUTROS S, BEANE FREEMAN L, LANDGREN O, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2009, **117** : 581-586

SATHIAKUMAR N, DELZELL E. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 599-612

270 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, 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
- SEMENCIW RM, MORRISON HI, MORISON D, MAO Y. Leukemia mortality and farming in the prairie provinces of Canada. *Can J Public Health* 1994, **85** : 208-211
- SPERATI A, RAPITI E, SETTIMI L, QUERCIA A, TEREZONI B, FORASTIERE F. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 142-146
- STARK AD, CHANG HG, FITZGERALD EF, RICCARDI K, STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York State Farm Bureau members. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 155-162
- TORCHIO P, LEPORE AR, CORRAO G, COMBA P, SETTIMI L, et coll. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994, **149** : 183-191
- 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
- VIEL J-F, RICHARDSON ST. Lymphoma, multiple myeloma and leukaemia among French farmers in relation to pesticide exposure. *Soc Sci Med* 1993, **37** : 771-777
- 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
- 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
- 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
- ZHONG Y, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 1117-1124

Tableau 6.II : Méta-analyses réalisées sur le risque de myélomes multiples en milieu rural et chez les populations exposées professionnellement aux pesticides

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombre d'études ^a	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de myélomes multiples [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p (χ^2)
Acquavella et coll., 1998 (mise à jour de Blair et coll, 1992) (mortalité)	Agriculteurs 1977-1994	22	Ensemble	1,09 [0,99–1,19]	0,001
		7	Cohortes	1,04 [0,84-1,28]	0,00001
		8	Cas-témoins	1,10 [0,90-1,33]	0,36
		7	PMR	1,13 [1,06-1,22]	0,41
Blair et coll., 1992 (mortalité)	Agriculteurs 1977-1990	12	Ensemble	1,12 [1,04–1,21]	(4,08 chi carré, p<0,05)
Khuder et Mutgi, 1997 (incidence + mortalité) ^b	Agriculteurs 1981-1996	32	Ensemble (cas-témoins, PMR, cohorte)	1,23 [1,14-1,32]	NR
		8	Femmes	1,23 [1,17-1,29]	
		5	Centre États-Unis	1,38 [1,27-1,51]	
		8	Cohortes	1,19 [1,08-1,31]^c	
		19	Cas-témoins	1,27 [1,13-1,43]	
9	Certificats de décès	1,17 [1,02-1,33]			
Merhi et coll., 2007 (incidence)	Exposition professionnelle aux pesticides (agricole et non-agricole, industries) 1998-2004	2	Cas-témoins	1,16 [0,99-1,36]	0,281 (pas d'hétéro)
Jones et coll., 2009 (mortalité)	Ouvriers en industrie de production de produits phytopharmaceutiques 1980-2003	25	Cohortes	1,26 [0,89-1,77]	<0,001
		20	Phénoxy herbicides	1,24 [0,82-1,86]	<0,001

Références	Populations d'étude Années de publication des études	Nombre d'études ^a	Type d'étude/ Famille chimique	Méta-risque relatif de myélomes multiples [IC 95 %]	Hétérogénéité Valeur de p (χ^2)	
Perrotta et coll., 2008 (incidence + mortalité) ^b	Agriculteurs, exposition agricole et exposition aux animaux 1970-2007	21	Cas-témoins (agriculteurs)	1,39 [1,18-1,65]	P=0,002 (hétéro) pas hétéro	
		5	Certificats de décès	1,25 [1,03-1,52]		pas hétéro
		7	Ajustement fonction niveau d'éducation	1,28 [1,02-1,62]	1,87 [1,11-3,16]	p=0,021
		5	Travail de 10 ans ou plus dans une ferme			
		7	Exposition aux pesticides	1,47 [1,11-1,94]		p=0,09 (hétéro)
		2	DDT	2,19 [1,30-2,95]		
		3	Herbicides	0,97 [0,68-1,38]		
		1	Phénoxy acétiques	2,2 [1,15-4,66]		
		1	Chlorophénols	2,4 [1,00-5,90]		
		2	Éleveurs moutons	1,71 [1,25-2,33]		
		2	Éleveurs chevaux	1,72 [1,26-2,37]		
4	Éleveurs bovins laitiers	1,59 [1,26-2,01]				
	Cohortes (dans Khuder et Mutgi, 1997 ; + celles après)		1,12 [1,09-1,16]	P=0,006 (hétéro)		

^a Nombre d'études mentionnées ; ^b Méta-analyse portant spécifiquement sur les myélomes multiples ; ^c Valeur calculée par Geneviève Van Maele-Fabry ; NR : Hétérogénéité détectée mais valeur non rapportée ; PMR : *Proportional Mortality Ratio*

Tableau 6.III : Incidence des myélomes multiples et mortalité dans l'*Agricultural Health Study*

Référence	Exposition	Applicateurs exploitants agricoles ^a		Conjoints des applicateurs exploitants agricoles	
Ratio d'incidence standardisé (SIR) [IC 95 %]					
Alavanja et coll., 2005	Ensemble	1,34 [0,97-1,81]	(n=43)	1,13 [0,60-1,93]	(n=13)
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,20 [0,93-1,51]	(n=71)	0,94 [0,58-1,44]	(n=21)
		Iowa		Iowa	
		1,02 [0,71-1,43]	(n=34)	1,10 [0,61-1,81]	(n=15)
		Caroline du Nord		Caroline du Nord	
		1,42 [1,00-1,95]	(n=37)	0,70 [0,26-1,52]	(n=6)
Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) [IC 95 %]^b					
Koutros et coll., 2010	Ensemble	1,41 [1,11-1,78]	(n=71)	1,30 [0,84-2,00]	(n=21)
Ratio de mortalité standardisé (SMR) [IC 95 %]					
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,01 [0,76-1,33]	(n=52)	0,56 [0,27-1,04]	(n=10)
Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) [IC 95 %]^c					
Waggoner et coll., 2011	Ensemble	1,89 [1,44-2,48]		1,08 [0,58-2,01]	

^a Pour les applicateurs professionnels, aucun cas dans l'étude d'Alavanja et coll. (2005) et 1 cas sans calcul du SIR pour Koutros et coll. (2010).

^b Ratio d'incidence standardisé relatif (rSIR) = Ratio d'incidence standardisé pour le site x divisé par le ratio d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio d'incidence standardisé pour le site x (SIRx/SIRcancers-SIRx)

^c Ratio de mortalité standardisé relatif (rSMR) = Ratio de mortalité standardisé pour le site x divisé par le ratio de mortalité standardisé pour l'ensemble des cancers moins ratio de mortalité standardisé pour le site x (SMRx/SMRcancers-SMRx)

Tableau 6.IV : Enquêtes de cohorte autres que l'Agricultural Health Study sur le lien entre exposition aux pesticides, tous types confondus, et myélomes multiples

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
Beard et coll., 2003	Australie	Travailleurs (hommes) dans la lutte contre les tiques (insecticides) : toutes les périodes, toutes les durées	?	SIR (mortalité) 0,59 [0,04-9,87]
Bucci et coll., 2004	Italie du Nord (Forli ; Emilie Romagne)	Travailleurs agricoles + propriétaires (hommes)	39	ASMR 0,92 [0,53-1,59]
		Travailleurs agricoles	8	ASMR 1,10 [0,47-2,58]
		Propriétaires	31	ASMR 0,89 [0,50-1,57]
Cantor et Silberman, 1999	États-Unis	Applicateurs/instructeurs (exposés/non-exposés) (hommes)	4	<i>Rate ratio</i> (mortalité) 0,23 [0,1-0,8]
Dean, 1994	Irlande	Agriculteurs et autres travailleurs agricoles		
		Hommes + femmes	242	SMR 0,99 [0,87-1,12]
		Hommes	170	SMR 0,96 [0,82-1,11]
		Femmes	72	SMR 1,08 [0,84-1,37]
Figa-Talamanca et coll., 1993	Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes) Références : taux provinciaux (P), taux nationaux (N)	2	SMR (P) 1,78 [0,22-6,45] SMR (N) 1,75[0,21-6,34]
Frost et coll., 2011	Grande-Bretagne	Utilisateurs de pesticides à usage agricole		
		Hommes	15	SMR 1,28 [0,77-2,12]
		Femmes	2	SMR 10,8 [2,70-43,2]
		Hommes + femmes	17	SMR 1,43 [0,83-2,29]
		Hommes	31	SIR 1,49 [1,05-2,13]
		Femmes	4	SIR 10,9 [4,10-29,1]
		Hommes + femmes	35	SIR 1,65 [1,15-2,29]
Hofmann et coll., 2006	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes)	8	SMR (N) 0,60 [0,26-1,18]
		Références : taux nationaux (N), taux locaux (L)	8	SMR (L) 0,95 [0,41-1,87]
MacFarlane et coll., 2010	Australie	Travailleurs exposés aux pesticides (production agricole et autres productions primaires incluant les agriculteurs, travailleurs dans l'industrie chimique incluant fabrication et distribution) (hommes)	11	SIR 0,92 [0,51-1,66]

Références	Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
Nanni et coll., 2005	Italie du Nord (Province de Forli)	Travailleuses agricoles + propriétaires (femmes)	27	ASMR	0,66 [0,36-1,21]
		Travailleuses agricoles	2	ASMR	0,36 [0,13-1,03]
		Propriétaires	25	ASMR	0,71 [0,39-1,31]
Pukkala et coll., 2009	Pays nordiques (Danemark, Islande, Norvège, Suède, Finlande)	Agriculteurs			
		Hommes	2 870	SIR	1,07 [1,03-1,11]
		Femmes	570	SIR	1,14 [1,05-1,24]
		Jardiniers			
		Hommes	701	SIR	1,07 [1,00-1,16]
Femmes	608	SIR	1,05 [0,97-1,13]		
Semenciw et coll., 1994	Canada (Manitoba, Saskatchewan, Alberta)	Agriculteurs (hommes)	160	SMR	0,82 [0,69-0,95]
Sperati et coll., 1999	Italie Centrale (Province de Viterbo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence pour l'achat et l'utilisation de pesticides toxiques			
		Hommes + femmes	3	SMR	1,01 [0,21-2,96]
		Hommes	3	SMR	1,54 [0,32-4,51]
		Femmes	0	SMR	/ [0,00-3,66]
Stark et coll., 1990	États-Unis (New York)	Membres du bureau d'agriculteurs de l'État de New York (propriétaires et ouvriers agricoles) (hommes)	11	SIR	1,11 [0,55-1,98]
Viel et Richardson, 1993	France	Agriculteurs et ouvriers agricoles (hommes)	122	SMR	1,59 [1,32-1,89]
Wesseling et coll., 1996	Costa Rica	Travailleurs dans des plantations de bananes (hommes)	6	SIR	1,21 [0,44-2,64]

ASMR : Age Standardized Mortality Rate ratio; SMR: ratio de mortalité standardisé; SIR: ratio d'incidence standardisé

Tableau 6.V : Études sur le lien entre exposition aux organochlorés et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Types d'étude Pays	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE				
Dieldrine, aldrine (organochlorés)	Van Amelsvoort et coll., 2009 The Netherlands (Pernis)	Industrie de production et formulation		
		Expositions basées sur dosages sanguins :		
		Toutes	2	SMR 1,27 [0,15-4,60]
		Faibles (« intake » de 270 mg de dieldrine et aldrine)	1	SMR 2,54 [0,06-14,14]
		Modérées (« intake » de 540 mg)	0	SMR /
		Fortes (« intake » de 750 mg)	1	SMR 16,00 [0,04-8,92]
		Assistant opérateur (expositions estimées les plus fortes)	0	/
Maintenance	0	/		
Opérateur (expositions estimées les plus fortes)	1	1,29 [0,03-7,19]		
Superviseur	1	15,39 [0,39-85,7]		
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES				
Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des organophosphorés et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993 Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)		
		p/r taux provinciaux	2	SMR 1,78 [0,22-6,45]
		p/r taux nationaux		SMR 1,75 [0,21-6,34]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides Cohorte totale (hommes + femmes)	1	SIR 0,96 [0,01-5,35]

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

Tableau 6.VI : Études sur le lien entre exposition aux organophosphorés et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS					
Chlorpyrifos	Lee et coll., 2004a ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :			
		Non-exposés	22	RR 1,00 [référence]	
		0,1-8,8	1	RR 0,29 [0,04-2,24]	
		8,9-24,5	2	RR 0,36 [0,05-2,78]	
		24,6-56,0	3	RR 1,28 [0,35-4,60]	
		≥56,1	4	RR 1,49 [0,46-4,85]	
					p-trend=0,643
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :			
		Non-exposés	22	RR 1,00 [référence]	
		0,1-48,9	0	RR /	
49,0-135,9	1	RR 0,34 [0,04-2,68]			
136,0-417,6	4	RR 1,03 [0,28-3,75]			
≥417,7	3	RR 1,24 [0,32-4,75]			
			p-trend=0,955		
Ensemble (tous les applicateurs engagés)			10	RR 0,77 [0,32-1,82]	
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES					
Surtout fongicides inorganiques, aussi insecticides ; organochlorés remplacés ensuite par des organophosphorés et carbamates	Figa-Talamanca et coll., 1993 Italie (Province de Rome)	Utilisateurs de pesticides à usage agricole possédant une licence pour la manipulation de pesticides particulièrement toxiques (hommes)			
		p/r taux provinciaux	2	SMR 1,78 [0,22-6,45]	
		p/r taux nationaux		SMR 1,75 [0,21-6,34]	
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D, parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides			
		Cohorte totale – Hommes	0	SMR /	
		Cohorte totale – Femmes	1	SMR 11,11 [0,15-61,82]	
		Cohorte totale – Hommes + femmes	1	SMR 0,96 [0,01-5,35]	

^a Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004a) : Âge, sexe, alcool, tabagisme, niveau d'éducation, historique familial de cancer, état de résidence, année d'engagement et pesticides les plus fortement corrélés à l'utilisation du chlorpyrifos (alachlore, carbofuran, fonofos, trifluraline)

RR : risque relatif ; SMR : ratio de mortalité standardisé

Tableau 6.VII : Études sur le lien entre exposition aux triazines/triazinones et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	p-trend	
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE / ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE						
Triazines	MacLennan et coll., 2002 (incidence)	Industrie : Louisiane (Plant 2) Exposition: principalement atrazine mais aussi autres triazines	2	SIR 5 [0,61-18,05]		
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS						
Atrazine	Rusiecki et coll., 2004 ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :				0,41
		1-20	7	RR	1,00 [référence]	
		21-56	4	RR	0,57 [0,10-3,13]	
		57-178,5	5	RR	1,19 [0,31-4,65]	
		>178,5	7	RR	1,60 [0,37-7,01]	
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
		1-102	6	RR	1,00 [référence]	
		103-327	2	RR	0,71 [0,12-4,30]	
		328-912	7	RR	1,85 [0,42-8,24]	
		>913	8	RR	2,17 [0,45-10,32]	
Atrazine	Beane Freeman et coll., 2011 ^a (incidence) (réactualisation des données de Rusiecki et coll., 2004)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles) :				0,45
		1-20	14	RR	1,00 [référence]	
		21-56	9	RR	0,71 [0,31-1,64]	
		57-178,5	13	RR	0,83 [0,38-1,79]	
		>178,5	13	RR	1,04 [0,47-2,29]	
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
		Quartile 1	13	RR	1,00 [référence]	
		Quartile 2	10	RR	0,71 [0,31-1,63]	
		Quartile 3	14	RR	0,98 [0,45-2,10]	
		Quartile 4	12	RR	0,79 [0,35-1,76]	

^a Facteurs d'ajustement :

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, chlorimuronethyl, métribuzine, butylate, phorate, heptachlore)

Beane 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

SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif

Tableau 6.VIII : Études sur le lien entre exposition aux chloroacétanilides et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS						
Alachlore	Lee et coll., 2004b ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie (quartiles)				
		0,1-19,9	3	RR	1,00 [référence]	
		20-56	1	RR	0,48 [0,04-5,47]	
		56,1-116	2	RR	1,53 [0,20-11,8]	
		≥116,1	5	RR	2,99 [0,47-19,0]	
						p-trend=0,14
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
		<101,9	3	RR	1,00 [référence]	
		102,0–253,1	2	RR	2,22 [0,29-16,9]	
		253,2–710,4	1	RR	1,12 [0,09-14,4]	
		≥710,5	5	RR	5,66 [0,70-45,7]	
						p-trend=0,13
Exposés			11	SIR	1,04 [0,52-1,87]	
Non-exposés			11	SIR	1,30 [0,65-2,33]	
Exposés/non-exposés				RR	0,93 [0,30-2,84]	

^a Facteurs d'ajustement :

Lee et coll. (2004b) : 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)

SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif

Tableau 6.IX : Études sur le lien entre exposition aux hydrocarbures halogénés (nématocides) et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Pesticides	Références	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]	
TRAVAILLEURS DANS DES PLANTATIONS DE BANANES / ÉTUDES DE COHORTE RÉTROSPECTIVES					
DBCP (dibromo chloropropane)	Wesseling et coll., 1996	Travailleurs exposés dans des plantations de bananes			
		Hommes	6	SIR	
		Femmes	<5	1,21 (0,44-2,64) NR	
DBCP (dibromo chloropropane)	Hofmann et coll., 2006	Travailleurs dans des plantations de bananes			
		Référence – population nationale :			
		Hommes	8	SMR	0,60 [0,26-1,18]
		Femmes	0	SMR	/
		Référence – population locale :			
		Hommes	8	SMR	0,95 [0,41-1,87]
		Femmes	0	SMR	/

SIR : ratio d'incidence standardisé ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; NR : non rapporté

Tableau 6.X : Études sur le lien entre exposition au MCPA et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]		
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE						
MCPA	Coggon et coll., 1986 Cohorte rétrospective Royaume-Uni	Travailleurs (hommes) dans une industrie de manufacturing, formulation et application de MCPA et autres phénoxy 2 groupes témoins : national (N), national avec facteur correctif rural (R)				
		Ensemble : N	5	SMR	1,62 [0,53-3,77]	
		Ensemble : R	5	SMR	1,62 [0,53-3,78]	
		Selon le grade d'exposition potentielle :				
		Background (N)	1	SMR	0,90 [0,02-5,01]	
		Faible	2	SMR	2,15 [0,26-7,76]	
		Forte	2	SMR	1,91 [0,23-6,90]	
		Selon la durée de l'exposition :				
		<1 mois (N)	0	SMR	/	
		1-6 mois	1	SMR	1,45 [0,04-8,08]	
		>6 mois	3	SMR	2,71 [0,56-7,91]	
		Temps de latence depuis la première exposition :				
		0 an (N)	4	SMR	2,02 [0,55-5,17]	
5 ans	4	SMR	2,09 [0,03-5,35]			
10 ans	4	SMR	2,25 [0,61-5,76]			
2,4-D ; 2,4-DP ; MCPA ; MCPP (2,4,5-T en très petites quantités)	Lynge, 1998 Danemark	Travailleurs dans 2 manufactures de phénoxy				
		Hommes	0	SIR	/	
		Femmes	2	SIR	4,55 [0,60-16,4]	
		Hommes + femmes	2	SIR	0,86 [0,10-3,10]	
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION						
Herbicides chlorophénoles, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides (hommes) ayant une licence (agriculteurs) (référence provinciale)	5	SMR	0,42 [0,14-0,99]	

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

Tableau 6.XI : Études sur le lien entre exposition au 2,4-D et myélomes multiples selon le groupe d'exposition

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
TRAVAILLEURS EN INDUSTRIE				
2,4-D (chlorophénoxy herbicide)	Burns et coll., 2001 Cohorte rétrospective États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de manufacturing et production (<i>Down Chemical Company</i>)		
		Ensemble ≥20 ans depuis le recrutement	1 1	SMR SMR 0,80 [0,02-4,46] 0,84 [0,02-4,69]
2,4-D	Burns et coll., 2011 États-Unis (Midland, Michigan)	Travailleurs (hommes) en industrie de manufacturing, formulation et production		
		Classification selon le nombre maximum et minimum de « personnes-années à risque » :		
		Cohorte 1 : cohorte entière	2	SIR 0,57 [0,06-2,05]
		Cohorte 2	2	SIR 0,63 [0,07-2,28]
		Cohorte 3 : la plus restrictive	2	SIR 0,79 [0,09-2,87]
AUTRES GROUPES D'EXPOSITION				
Herbicides Principalement 2,4-D ?	Ritter et coll., 1990 Canada (Saskatchewan)	Exploitants agricoles (hommes) dont environ 50 % ont rapporté avoir « pulvérisé » des herbicides	138	SMR 0,88 [0,74-1,04]
Herbicides chlorophénoles, principalement 2,4-D et MCPA	Torchio et coll., 1994 Italie (Piémont : Asti, Alessandria, Cuneo)	Utilisateurs de pesticides ayant une licence (agriculteurs) (hommes) (référence provinciale)	5	SMR 0,42 [0,14-0,99]
Plus grande quantité de pesticides achetés : 2,4-D ; parathion, lindane, chlorfenvinphos...	Zhong et Rafnsson, 1996 Islande	Utilisateurs de pesticides		
		Cohorte totale – Hommes	0	SIR /
		Cohorte totale – Femmes	1	SIR 11,11 [0,15-61,82]
		Cohorte totale – Hommes + femmes	1	SIR 0,96 [0,01-5,35]

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

Tableau 6.XII : Études sur le lien entre exposition à des pesticides spécifiques uniquement explorés dans l'*Agricultural Health Study* et myélomes multiples

Substances	Références Type d'étude	Exposition	Nombre de cas	Estimateur de risque [IC 95 %]
APPLICATEURS DE PESTICIDES / COHORTE AHS				
Glyphosate (Roundup)	De Roos et coll., 2005 ^a (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :		
		1-20	8	RR 1,00 [référence]
		21-56	5	RR 1,1 [0,4-3,5]
		57-2 678	6	RR 1,9 [0,6-6,3] p-trend=0,27
		Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :		
		0,1-79,5	5	RR 1,00 [référence]
		79,6-337,1	6	RR 1,2 [0,4-3,8]
		337,2-18 241	8	RR 2,1 [0,6-7,0] p-trend=0,17
		Exposés par rapport à non exposés (« ever used »)	32	RR 2,6 [0,7-9,4]
		Perméthrine (pyréthrianoïde)	Rusiecki et coll., 2009 (incidence)	Jours d'exposition durant la vie :
0 (non-exposés)	29			RR 1,00 [référence]
T1	3			RR 1,21 [0,37-3,99]
T2	2			RR 1,02 [0,24-4,31]
T3	10			RR 5,72 [2,76-11,87] p-trend <0,01
Tenant compte aussi de l'intensité de l'exposition :				
0	29			RR 1,00 [référence]
T1	2			RR 0,92 [0,22-3,85]
T2	3			RR 1,55 [0,47-5,12]
T3	10			RR 5,01 [2,41-10,42] p-trend <0,01

^a Facteurs d'ajustement :

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

Rusiecki et coll. (2009) : Âge, année d'engagement, sexe, race, tabagisme, alcoolisme, état de résidence, éducation, historique familial de cancer

RR : risque relatif ; T1 : 1^{er} tercile, T2 : 2^e tercile, T3 : 3^e tercile