

10

Mélanomes malins cutanés

Les cancers cutanés sont essentiellement de trois types : les mélanomes cutanés (qui font l'objet de ce chapitre), les cancers épidermoïdes et les cancers basocellulaires dont l'enregistrement par des registres de cancers a évolué dans le temps et est même abandonné par de nombreux registres pour des raisons variées (forte incidence, pas de capacité à produire des métastases, survenue essentiellement liée aux expositions chroniques aux UV, difficultés voire impossibilité à atteindre l'exhaustivité...). Ces deux derniers types de cancers ne seront pas traités dans ce chapitre. Le mélanome cutané se développe soit à partir d'un naevus latéralement puis verticalement soit indépendamment de tout naevus (Erdei et Torres, 2010). Il existe quatre types principaux de mélanomes cutanés : le mélanome superficiel extensif (environ 70 à 80 % des cas), le mélanome de Dubreuilh (environ 5 à 10 % des cas), le mélanome acro-lentigineux (ou mélanome des extrémités, 5 % des cas chez les caucasiens et jusqu'à 60 % des cas chez les africains) et le mélanome nodulaire (5 à 20 % des cas) (Inca, 2010).

Incidence et mortalité

Au niveau mondial, les mélanomes cutanés représentent environ 200 000 nouveaux cas de cancers chaque année pour environ 46 000 décès annuels (Ferlay et coll., 2010). L'évolution annuelle montre une progression de l'incidence d'environ 3 à 7 % chez les individus de type caucasien, essentiellement attribuable à un accroissement de la détection précoce mais aussi à une évolution des pratiques individuelles d'exposition aux rayons UV naturels ou artificiels (Erdei et Torres, 2010).

Avec environ 9 800 nouveaux cas estimés en France en 2011 le mélanome se situe au 9^e rang des cancers. Le taux pour 100 000 personne-années est de 9,7 chez les hommes (47 %) et 10,1 chez les femmes (tableau 10.1). Le mélanome représente 2,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers et se place au 8^e rang des cancers masculins (environ 4 680 cas estimés, soit 2,3 % de l'incidence des cancers masculins) et au 6^e rang des cancers féminins (environ 5 100 cas estimés, soit 3,2 % de l'incidence des cancers féminins) (InVS et Inca, 2011).

Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence du mélanome est en forte augmentation en France depuis 1980 avec toutefois un ralentissement de cette évolution en 2000. Ainsi, entre 1980 et 2005, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a augmenté en moyenne chez l'homme de 4,7 % par an et de 3,4 % chez la femme. Elle n'était plus que de 0,8 % par an chez l'homme et 0,5 % par an chez la femme entre 2000 et 2005 (Inca, 2011).

Le mélanome se situe au 16^e rang des décès par cancer, et représente 1,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont respectivement de 1,7 et de 1,0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et chez la femme (tableau 10.1).

Tableau 10.1 : Projection de l'incidence du mélanome cutané et de la 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
4 683	9,7	903	1,7	5 101	10,1	715	1,0

Taux standardisés à l'âge de la population mondiale pour 100 000 personnes-années

Les facteurs de risque établis de mélanomes malins cutanés sont le vieillissement et l'exposition aux rayonnements UV naturels (classés comme cancérigènes pour l'homme en 1992 par le Circ ; Iarc, 1992) ou artificiels (classés également comme cancérigènes pour l'homme en 2009 par le Circ ; El Ghissassi et coll., 2009). La fraction de risque de mélanome cutané attribuable aux expositions aux rayonnements UV naturels a été estimée à 86 % (Parkin et coll., 2011). Les caractéristiques individuelles associées à différentes sensibilités à ce rayonnement (le type de peau et le nombre de naevi et également les pratiques d'exposition au soleil) ou des emplois impliquant une activité importante en extérieur (Erdei et Torres, 2010) sont des déterminants majeurs. Pour ce dernier point, d'autres auteurs considèrent que l'exposition chronique professionnelle aux UV serait un facteur protecteur (Parkin et coll., 2011). L'ethnie (les populations noires sont exceptionnellement touchées) et les antécédents familiaux sont également des facteurs établis suggérant une prédisposition génétique très probable mais qui contribuerait minoritairement à la survenue de mélanomes. La fraction de risque attribuable à une prédisposition génétique serait inférieure à 7 % (Olsen et coll., 2010). Le genre est très suspecté également comme déterminant, il refléterait des habitudes de vie différentes (vestimentaire, exposition aux UV artificiels...) ou/et l'implication du métabolisme hormonal naturel ou d'origine médicamenteuse (Erdei et Torres, 2010). Le lien entre la maladie de Parkinson et le mélanome cutané a été étudié (Ferreira et coll., 2010) : les traitements de la maladie de Parkinson ou la maladie elle-même entraînerait un quadruplement de risque de survenue de mélanome (Liu et coll., 2011).

Exposition professionnelle aux pesticides et mélanomes cutanés

Les données épidémiologiques concernant le lien entre pesticides et mélanomes ont été recherchées dans différentes études. À partir de la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998), 17 études ont été identifiées, auxquelles s'ajoutent 9 références citées dans la revue de Fortes et De Vries (2008) et 12 retrouvées dans les bibliographies des articles. La recherche bibliographique effectuée sur la base de données *Medline* en 2011⁵¹ a permis d'identifier 13 publications supplémentaires et de sélectionner 25 articles issus de la cohorte AHS fournissant des résultats de risque pour cette localisation cancéreuse.

L'analyse ci-dessous des données est structurée de la façon suivante : synthèse des résultats de la méta-analyse la plus récente (Acquavella et coll., 1998) ; analyse des études de cohortes incluses (mortalité et incidence) ; analyse des études cas-témoins incluses ; synthèse des résultats de la revue de Fortes et De Vries (2008) réalisées sur le sujet ; analyse des études de cohortes incluses (mortalité et incidence) dans cette revue et des autres études de cohortes identifiées ; analyse des études cas-témoins incluses et autres études identifiées ; synthèse des résultats de la cohorte AHS pour l'exposition aux pesticides ; bilan de l'ensemble des études de cohortes.

Méta-analyse

Deux méta-analyses généralistes ont été réalisées sur le lien entre l'exposition aux pesticides et les localisations cancéreuses. La méta-analyse la moins ancienne date de 1998 (Acquavella et coll., 1998) et reprenait l'ensemble des articles revus dans la précédente 6 ans auparavant additionnée des résultats de nouvelles études ou de mises à jour (Blair et coll., 1992). Les articles étaient exclus s'ils comportaient des résultats sur des agriculteurs pour moins de 3 localisations cancéreuses et devaient avoir été publiés avant le 31 décembre 1994. Deux relecteurs ont lu la totalité des articles et ont complété une grille de lecture standardisée.

À partir des 37 études retenues, les auteurs n'ont pris en compte que les informations concernant les agriculteurs hommes et blancs. Parmi ces études, 16 (43 %) suivaient une approche longitudinale de nature historique, 11 étaient transversales (30 %) et utilisaient comme indicateur le PMR (*Proportionate Mortality Ratio*) à partir de certificats de décès et 9 (24 %) étaient des études cas-témoins dont seulement 3 avec un recueil direct des données d'exposition

51. Avec les mots clés suivants comme termes MeSH : pesticides ou herbicides ou insecticides ou fongicides, industrial ou agrochemicals associé au terme MeSH adéquat en fonction de la localisation cancéreuse. Pour les mélanomes, *melanoma* ou *skin neoplasms*.

après des individus. Les auteurs de la méta-analyse jugeaient médiocre ou moyenne la qualité de 28 de ces études (76 %), bonne pour 8 études (selon au moins l'un des 2 relecteurs) et une seule bonne pour les 2 relecteurs. Les principaux résultats de cette méta-analyse pour les mélanomes cutanés sont présentés ci-dessous.

À partir de l'analyse des 21 études sélectionnées concernant les mélanomes cutanés, les auteurs concluaient à une absence de différence de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome malin avec un méta risque de 0,95 (IC 95 % [0,82-1,09]) avec une grande hétérogénéité des résultats, démontrée par la forte significativité de l'indice d'hétérogénéité (valeur de $p < 0,00001$). Ils ont alors effectué des analyses stratifiées séparant les études longitudinales (uniquement historiques), les études de mortalité utilisant comme indicateur le « *Proportionate Mortality Ratio* » et les études ou analyses cas-témoins. Pour les études longitudinales historiques, les auteurs concluaient à une diminution non significative du risque pour le mélanome cutané (méta-risque=0,87). L'indice d'hétérogénéité mesuré au sein des études longitudinales historiques restait significatif. Concernant les études de mortalité utilisant le PMR, le méta-risque n'était pas significativement différents de la valeur 1 (méta-risque=0,94), mais l'indice d'hétérogénéité n'était plus significatif. Le dernier schéma d'étude analysé concernait les études cas-témoins ou plutôt les analyses de données sous forme d'analyses cas-témoins. Les auteurs concluaient pour ces études/analyses cas-témoins à un excès non significatif (méta-risque=1,14). avec un indice d'hétérogénéité significatif.

En résumé, la méta-analyse la plus récente (1998) ne signale pas d'excès de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome. L'analyse stratifiée séparant les études cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque non significative.

Analyse des études de la méta-analyse généraliste d'Acquavella et coll. (1998)

Compte tenu de la très grande hétérogénéité des résultats présentés dans la méta-analyse, de l'absence de résultats individuels des études et de la présentation assez partielle des analyses stratifiées, il a semblé utile de présenter les principaux résultats des études concernant le mélanome cutané. Parmi les 37 études présentées dans cette méta-analyse, seules 21 avaient fait l'objet de publications sous forme d'articles, les autres étaient des rapports d'agences gouvernementales ou des thèses, difficilement accessibles.

360 Pour les mélanomes, 13 études ont été retenues dont 8 études longitudinales historiques (4 s'appuyant sur des certificats de décès et 4 sur le diagnostic

de cancer obtenu auprès de registres de population) et 5 études cas-témoins. Quatre autres études longitudinales portant sur les cancers cutanés ont été également retenues (tableau 10.II).

Tableau 10.II : Études ou analyses conduites sur les mélanomes cutanés et cancers cutanés en fonction du type d'études recensées par Acquavella et coll. (1998)

Localisation des cancers	Nombre de publications	Longitudinales historiques		Cas-témoins	
		Mortalité	Incidence	Analyse	Études avec entretien auprès des personnes
Mélanome	13	4	4	4	1
Cancers cutanés	4	4			

Cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité

Au total, 4 études portant sur les mélanomes cutanés et 4 autres études où la définition de la localisation cancéreuse était moins précise (cancers cutanés) avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998) et publiées entre 1949 et 1993. Cinq ont été menées aux États-Unis, les trois autres en Europe (1 en Italie, 1 aux Pays-Bas et 1 en Islande) (tableau 10.III).

La première étude (Versluys et coll., 1949) a consisté en un croisement du recensement général de la population hollandaise et du registre des décès sur la période 1931 à 1935 soit 51 124 décès dont 2 801 chez des agriculteurs, 1 875 chez des ouvriers agricoles, 1 183 chez des conjointes d'agriculteurs et 424 chez des conjointes d'ouvriers agricoles. Les variables prises en compte dans ces analyses étaient le sexe, l'âge, le statut marital, la profession au moment du décès si la personne était en activité, sinon le dernier emploi connu ou celui du chef de foyer. La significativité statistique n'était pas indiquée.

Burmeister et coll. (1981) ont étudié les données issues des certificats de décès (N=121 101 décès) uniquement pour les hommes blancs, la population non blanche étant minoritaire en Iowa et l'emploi mal renseigné sur les certificats de décès des femmes. L'emploi habituel était relevé pour la période 1971 à 1978 (3 % de données manquantes, en regroupant les « *farm manager* » et les « *farm laborer* » dans la catégorie « agriculteur »). L'analyse a été faite globalement puis séparément pour les moins de 65 ans (n=1 282 décès d'agriculteurs) et les plus de 65 ans (n=5 120 décès). Un excès significatif de cancers cutanés a été observé chez les hommes.

Une analyse des certificats de décès a été conduite en Caroline du Nord sur la période 1976 à 1978 (Delzell et coll., 1985). Les informations disponibles portaient sur le sexe, l'ethnie, le lieu de résidence, le statut marital,

l'emploi et le secteur professionnel habituels. L'agriculture était le seul secteur professionnel mentionné pour 17 % des blancs et 19 % des hommes d'autres ethnies. Si un autre emploi était cité avec l'emploi agricole, seul l'autre emploi était considéré. Ainsi, 9 245 décès concernaient des hommes blancs et 3 508 des hommes d'autres ethnies (94 % de noirs) dont le seul emploi mentionné était l'agriculture. La quasi totalité des emplois agricoles (99 % des blancs et 89 % des autres ethnies) était représentée par la catégorie des « *farm owners* ». Un excès était observé pour les mélanomes (SMR=1,2 chez les hommes blancs), et significatif chez les hommes d'autres ethnies (SMR=6,3). L'analyse a été menée séparément chez les moins de 65 ans et les plus de 65 ans, pour lesquels l'emploi était moins bien renseigné. L'excès de mélanome était observé uniquement pour les plus de 65 ans. De même, une analyse a été conduite en fonction de l'orientation agricole principale de chaque comté. L'excès de mélanomes observé chez les hommes blancs était plutôt associé aux comtés impliqués dans les élevages de volaille, de bovins avec ou non production laitière mais pas dans les zones où les cultures de maïs, de tabac ou d'arachide étaient majoritaires. Cette analyse par comté de résidence n'a pas pu être conduite pour les hommes d'autres ethnies du fait d'effectifs nettement plus faibles.

Saftlas et coll. (1987) ont réalisé une analyse des causes de décès dans le Wisconsin sur la période 1968 à 1976 en fonction de l'emploi principal chez 35 972 hommes blancs agriculteurs décédés sur cette période. Le terme « *farmers* » regroupait les propriétaires fermiers (*farm owner*), les gérants (*tenant*) et les ouvriers agricoles (*farm laborer*). Aucune différence significative n'a été observée pour les cancers de la peau même si le PMR était supérieur à 1. Des analyses complémentaires ont été effectuées, tout d'abord en excluant de la catégorie de référence les décès pour des causes très associées au tabagisme. Les résultats obtenus étaient similaires.

Une analyse des causes de décès a été menée en Caroline du Sud sur deux années (1983 et 1984) en fonction de l'emploi principal chez 2 820 hommes agriculteurs décédés sur cette période (Une et coll., 1987). Cette catégorie regroupait à la fois des exploitants agricoles et des ouvriers agricoles (*farm workers*) mais aussi des vétérinaires, des ouvriers de la construction en secteur agricole, des magasiniers (*stock handlers*), des jardiniers et des transporteurs routiers du secteur agricole. Au final, les agriculteurs et les ouvriers agricoles représentaient 93 % des hommes blancs et 94 % des hommes d'autres ethnies (à 99 % des noirs). Aucune différence significative n'a été observée pour les mélanomes.

Une analyse des causes de décès pour des bénéficiaires d'un fonds de pension destiné aux hommes agriculteurs (créé en 1971) a été réalisée en Islande (Rafnsson et coll., 1989) sur la période 1977 à 1985 pour 5 923 agriculteurs (sans autre précision sur les statuts professionnels pris en compte). Aucun excès de risque significatif n'a été observé pour les cancers de la peau même après une analyse complémentaire par cohortes de naissance.

Tableau 10.III : Études de cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité

Référence Pays	Population	Indicateur de risque	Résultats
Mélanomes cutanés			
Delzell et Grufferman, 1985 États-Unis Caroline du Nord	Hommes blancs	PMR Effectifs	1,2 24
	Hommes d'autres ethnies	PMR Effectifs	6,3* 6
Une et coll. 1987 États-Unis Caroline du Sud	Hommes blancs	PMR Effectifs	0,22 1
	Hommes d'autres ethnies	PMR Effectifs	1,43 1
Ronco et coll., 1992 Italie	Hommes agriculteurs	MOR Effectifs	1,43 6
	Hommes employés	MOR Effectifs	ND 0 décès
	Femmes agricultrices	MOR Effectifs	0,95 1
	Femmes employées	MOR Effectifs	2,31 2
Blair et coll., 1993, États-Unis 23 états	Hommes blancs	PMR Effectifs	0,95 244
	Homme autres ethnies	PMR Effectifs	1,22 5
	Femmes blanches	PMR Effectifs	1,14 5
	Femmes autres ethnies	PMR Effectifs	1,18 1
Cancers cutanés			
Versluys, 1949 Pays-Bas	Hommes Agriculteurs	SMR Effectifs	1,70 69
	Hommes ouvriers agricoles	SMR Effectifs	1,58 43
	Epouses d'agriculteurs	SMR Effectifs	1,11 10
	Epouses d'ouvriers agricoles	SMR Effectifs	0,94 3
Burmeister, 1981 États-Unis Iowa	Hommes	SMR PMR Effectifs	1,31* 1,13 105
Saftlas et coll., 1987 États-Unis Wisconsin	Hommes	PMR Effectifs	1,15 76
Rafnsson et coll., 1989 Islande	Hommes	SMR Effectifs	2,30 4

* Statistiquement significatif ; MOR : *Mortality Odds Ratio* ajusté sur l'âge ; ND : non déterminé ; PMR : *Proportional mortality ratio* ; SMR : *Standardized mortality ratio*

L'étude de Ronco et collaborateurs (Ronco et coll., 1992) regroupait des données d'incidence de cancers, pour le Danemark, ou de mortalité par cancers, pour l'Italie. La partie conduite en Italie s'appuyait sur les données du recensement de population de 1981 pour identifier les agriculteurs et agricultrices âgés de 18 à 74 ans (agriculteurs et employés séparément) et les registres des décès sur une période d'une année. Chez les hommes exploitants, les mélanomes cutanés étaient observés en excès mais ce risque était non significatif. Pour les exploitantes agricoles et les employées agricoles, les effectifs de décès observés étaient faibles (3 décès) et aucun excès de risque significatif n'a été observé.

Blair et coll. (1993) ont conduit une analyse des causes de décès (N=135 560, dont 96 % d'hommes majoritairement blancs et 4 % de femmes) dans 23 États répartis sur l'ensemble du territoire américain sur la période 1984 à 1988 en fonction de l'emploi principal. Aucun excès de risque significatif n'a été observé même après des analyses complémentaires en fonction de la zone géographique.

En résumé, six études de cohortes historiques, sur les 8 s'appuyant sur des données de mortalité, montraient un excès de risque de cancer cutané mais une seule de façon significative (Burmeister et coll., 1981). Les résultats disponibles pour les hommes d'autres ethnies montraient tous un excès de risque de mélanome atteignant la significativité pour une étude (Delzell et coll., 1985). Les résultats des 3 études apportant des données pour les femmes s'appuyaient sur de petits effectifs et rapportaient un excès de risque non significatif dans deux études.

Cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence

Au total, 4 études publiées entre 1987 et 1992 avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998) dont 3 menées en Europe (2 au Danemark et 1 en Islande) et 1 aux États-Unis. Deux des études fournissaient des données pour les femmes (tableau 10.IV).

Les travaux d'Olsen et coll. (1987) sont issus du croisement entre différentes bases de données à l'échelle du Danemark : recensements généraux de population, registre national des cancers et fonds de pension. Cette analyse concernait la période 1970 à 1979. Une diminution de risque non significative a été observé pour les hommes. Cette étude ne présentait pas de données pour les femmes.

La deuxième étude reposait sur une cohorte d'agriculteurs (exploitants ou ouvriers) volontairement inscrits au bureau de l'État de New-York pour bénéficier d'assurances et/ou de subventions (Stark et coll., 1990), soit 78 % des agriculteurs de cet État. Ainsi, 20 833 agriculteurs inscrits au moins pendant une année entre 1973 et 1979 ont été inclus. Le suivi de l'incidence des cancers fut effectué sur la période 1973 à 1983 par croisement avec le registre de cancers de cet État. Un léger excès de risque non significatif était retrouvé pour les mélanomes cutanés.

Tableau 10.IV : Études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence (d'après Acquavella et coll., 1998)

Références Pays	Population	Indicateur de risque	Résultats
Olsen et Jensen, 1987 Danemark	Hommes	PIR	0,68
		Effectifs	16
	Femmes	PIR	ND
		Effectifs	
Stark et coll., 1990 États-Unis New York	Hommes	SIR	1,02
		Effectifs	18
Gunnarsdottir et Rafnsson, 1991 Islande	Hommes	SIR	0,50
		Effectifs	2
Ronco et coll., 1992 Danemark	Agriculteurs	SIR	0,67*
		Effectifs	72
	Employés	SIR	0,64
		Effectifs	17
	Agricultrices	SIR	1,17
		Effectifs	5
	Employées	SIR	0,56*
		Effectifs	32
	Aides familiales	SIR	1,51
		Effectifs	7

* statistiquement significatif ; ND : pas de données fournies ; PIR : *Proportional incidence ratio* ; SIR : *Standardized incidence ratio*

Une étude menée en Islande consistait à suivre des hommes inscrits au fonds de pension spécifique aux agriculteurs islandais de 1977 jusqu'en 1983 (Gunnardottir et coll., 1991). Cette cohorte comprenait ainsi 5 922 agriculteurs principalement impliqués dans des activités d'élevages de bovins ou de moutons. Le suivi de l'incidence des cancers fut effectué sur la période allant de 1977 à 1987 par croisement avec le registre national des cancers de ce pays. Une diminution de risque mais non significative a été observé pour les mélanomes cutanés.

L'étude de Ronco et collaborateurs (1992) regroupait des données d'incidence de cancers, pour le Danemark et s'appuyait sur les données du recensement de population de 1970 pour identifier les agriculteurs âgés de 15 à 74 ans (agriculteurs et employés séparément pour les hommes et une troisième catégorie pour les femmes, employées familiales) et le registre national des cancers sur une période de 10 ans. Ni la période de suivi, ni le nombre de personnes suivies n'étaient précisés. Au total, plus de 4 000 cancers incidents ont été identifiés chez les exploitants agricoles et près de 1 000 chez les employés agricoles. Chez les hommes exploitants, une diminution non significative du risque de mélanomes cutanés est observée. Chez les employés agricoles, où les mélanomes cutanés étaient moins représentés, une diminution du risques non significative était observée. Pour les femmes, au total le nombre de cas incidents était le plus élevé chez les employées familiales (environ 1 400)

alors que les effectifs étaient de l'ordre d'une centaine de cas incidents chez les exploitantes agricoles (n=155) et chez les employées agricoles (n=108). Chez les employées familiales, une diminution significative du risque de mélanomes cutanés est observée. Pour les exploitantes agricoles et les employées agricoles, les mélanomes sont en excès non significatif.

En résumé, aucune des études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence n'a mis en évidence un excès de risque significatif pour les mélanomes cutanés.

Études et analyses cas-témoins

Au total, 5 études publiées entre 1989 et 1993 avaient été répertoriées dans la méta-analyse d'Acquavella (Acquavella et coll., 1998), 3 en Amérique du Nord (2 aux États-Unis et 1 au Canada), 1 en Italie et 1 en Nouvelle-Zélande (tableau 10.V).

Tableau 10.V : Études ou analyses de type cas-témoins (d'après Acquavella et coll., 1998)

Références Pays	Population	Indicateur de risque Effectifs	Résultats
Brownson et coll., 1989 États-Unis Missouri	Hommes agriculteurs blancs	OR Effectifs de cas incidents	1,26 11
Reif et coll., 1989 Nouvelle Zélande	Hommes agriculteurs	OR Effectifs de cas incidents	1,25* 166
Forastiere et coll., 1993 Italie	Hommes agriculteurs ^a	OR Effectifs de décès	0,19* 3
Keller et Howe, 1994 États-Unis Illinois	Agriculteurs blancs	OR Effectifs	1,26 41
Fincham et coll., 1992 Canada, Alberta	Agriculteurs	OR ^a OR ^b Effectifs	0,42* 0,53 24

* statistiquement significatif ; ^a Odds ratio ajusté sur l'âge ; ^b Odds ratio ajusté sur l'âge, la consommation d'alcool et le tabagisme

La première étude s'appuie sur une série d'analyses cas-témoins portant sur les cas incidents de cancers concernant des hommes agriculteurs (exploitants et salariés) blancs de l'État du Missouri. Les informations sur la consommation tabagique et le type d'emploi étaient obtenues à partir des dossiers médicaux. Les témoins étaient recrutés parmi les cas de cancers autres que celui d'intérêt. Les agriculteurs ne présentaient pas de risque significativement augmenté de mélanomes cutanés. Des analyses stratifiées sur l'âge (plus ou moins de 65 ans) n'ont pas montré de différences notables (Brownson et coll., 1989).

L'étude conduite par Reif et coll. (1989) en Nouvelle Zélande portait sur les cas incidents diagnostiqués chez les hommes dans le registre national des cancers sur la période de 1980 à 1984. Le groupe des témoins était constitué par les patients atteints de cancers des autres localisations que celle d'intérêt. Les informations sur l'emploi au moment du diagnostic ou sur l'emploi le plus récent étaient disponibles pour 80 % des cancers. Les agriculteurs présentaient un excès de risque significatif pour les mélanomes (particulièrement chez les plus de 60 ans). Des analyses complémentaires en fonction du type d'agriculture (élevages, production laitière, arboriculture ou grandes cultures) n'ont pas montré de différences significatives même si l'excès de mélanome cutané n'était pas retrouvé chez les arboriculteurs et les céréaliers.

Les analyses conduites par Forastière et coll. (1993) en Italie s'appuyaient sur une série d'analyses cas-témoins portant sur des patients décédés d'après le registre régional des décès sur la période 1980-1986. Les témoins ont été tirés au sort parmi les personnes décédées. Les informations étaient obtenues auprès des hôpitaux, d'un fonds de pension pour les agriculteurs, du service régional de l'agriculture (existence d'une licence autorisant la personne à utiliser des pesticides), d'un groupe d'experts agricoles (occupation des sols pour chaque commune de la région pour 5 périodes décennales sous forme d'un indice quantitatif). Globalement, les agriculteurs présentaient significativement moins de risque de développer des mélanomes cutanés. Des analyses complémentaires en fonction de l'ancienneté en agriculture (plus ou moins 10 années) ou de la possession d'un permis d'utilisation de pesticides ne modifient pas les résultats.

L'étude menée dans l'Illinois aux États-Unis s'appuyait sur le registre des cancers de cet État, les cas correspondaient au cancer d'intérêt et les témoins aux autres cancers (Keller et coll., 1994). Les analyses portaient uniquement sur les hommes blancs avec un diagnostic établi entre 1986 et 1988 et dont le statut d'agriculteurs était déterminé à partir de l'emploi et du secteur d'activité au moment du diagnostic mais aussi celui le plus longtemps exercé. Aucun excès de risque significatif n'a été observé.

Une étude cas-témoins a été conduite au Canada à partir des données issues du registre des cancers de l'Alberta pour la période 1983 à 1989 uniquement pour les hommes. Les témoins étaient des malades atteints de cancers d'autres localisations que celles d'intérêt. Aucun appariement n'était effectué entre les cas et les témoins. Les données ont été collectées par un auto-questionnaire envoyé par courrier et comprenait des informations sur des habitudes de vie et sur l'historique professionnel, le taux de participation à l'étude était d'environ 78 %. Près de 24 % des patients atteints de cancers avaient eu un emploi dans l'agriculture. Concernant l'utilisation de pesticides, 53 % des agriculteurs ont déclaré avoir utilisé des herbicides, 16 % des fongicides et 29 % des insecticides. Les agriculteurs avaient un risque plus faible de mélanomes cutanés mais ces analyses étaient non ajustées sur l'âge alors que les agriculteurs étaient plus âgés

que la moyenne de la population incluse. Ces diminutions de risque demeuraient après ajustement sur l'âge et les consommations d'alcool et de tabac mais les auteurs ne précisaient pas le degré de significativité (Fincham et coll., 1992).

En résumé, sur les 5 études cas-témoins ou analyse cas-témoins, seule une étude rapportait un excès de risque significatif, particulièrement chez les plus de 60 ans.

Revue de littérature

La revue de la littérature conduite par Fortes et De Vries (2008)⁵² couvre la période 1985-2005. Parmi les 60 articles sélectionnés, 10 concernaient des populations exposées professionnellement à des pesticides, 8 en agriculture dont 5 cohortes historiques conduites en Italie (Corrao et coll., 1989), en Suède (Linet et coll., 1995), au Costa Rica (Wesseling et coll., 1996), en Finlande (Pukkala et Notkola, 1997) ou en Iowa (Cerhan et coll., 1998), une analyse cas-témoins (Forastière et coll., 1993 ; cette dernière étude était intégrée à la méta-analyse d'Acquavella) et 2 études cas-témoins menées en Écosse et en Australie (Green et coll., 1999) ou en Italie (Settimi et coll., 1999) et 2 cohortes historiques en dehors du secteur agricole auprès de vétérans du Vietnam (Akhtar et coll., 2004) ou de vétérinaires suédois (Travier et coll., 2003). Sept des 10 études analysées étaient jugées de bonne qualité (*quality indicator*=1) : schéma d'étude de bonne qualité et/ou grande taille d'échantillon (n>400 sujets) et/ou estimation quantitative de l'exposition et/ou ajustement sur les facteurs de risque majeurs de mélanomes (exposition au soleil et caractéristiques phénotypiques). Le tableau 10.VI (d'après Fortes et De Vries, 2008) présente les résultats des dix études.

En résumé, 9 des 10 études de la revue montraient un excès de risque de mélanomes cutanés pour les populations exposées aux pesticides. L'excès de risque était significatif dans 8 études dont 6 jugées de bonne qualité. La mesure de risque variait de 1,12 à 4,80. Six études étaient jugées de bonne qualité.

Analyse des études de la revue et d'autres études

Sont détaillées ci-dessous les études de cohortes issues de la revue de Fortes et De vries (2008) et celles provenant des recherches bibliographiques supplémentaires. Elles s'appuient sur des données de mortalité et sur des données d'incidence.

52. Recherche Medline sur la période 1985-2005 avec les mots clés « *occupation* » et « *melanoma* ».

Tableau 10.VI : Études sur le lien entre exposition professionnelle aux pesticides et risque de mélanome cutané (d'après Fortes et De Vries, 2008)

Référence Type d'étude, Pays	Exposition	Population	Estimateur de risque [IC 95 %]	Qualité ^a
Akhtar et coll., 2004 Cohorte historique, États-Unis	Pesticides	Vétérans de l'aviation ^b (n=2 981)	2,33 [1,49-3,65]^e	1
Travier et coll., 2003 Cohorte historique, Suède	Pesticides	Vétérinaires ^b (n=1 178)	2,77 [1,24-6,7]^f	2
Linnet et coll., 1995 Cohorte historique, Suède	Pesticides	Travailleurs agricoles ^b (n=3 850)	4,80 (p<0,001)^e	1
Wesseling et coll., 1996 Cohorte historique, Costa Rica	Pesticides	Travailleurs agricoles ^d (n=34 457)	1,97 [0,94-3,62] ^e	1
Green et coll., 1999 Cas-témoin, Australie, Écosse	Pesticides	Travailleurs agricoles ^d (275 cas ; 496 témoins)	3,60 [1,50-8,30]^g	1
Settimi et coll., 1999 Cas-témoin, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs ^e (945 cas ; 945 témoins)	2,70 [1,20-5,80]^g	2
Pukkala et Notkola, 1997 Cohorte historique, Finlande	Pesticides, PAHs	Agriculteurs ^d (n=120 000)	1,12 [1,00-1,24]^e	1
Forastière et coll., 1993 Cas-référence, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs ^b (n=167 417)	0,19 [0,05-0,63] ^g	2
Cerhan et coll., 1998 Cohorte historique, États-Unis	Pesticides, PAHs	Agriculteurs ^b (n=88 090)	1,60 [1,07-2,38]^h	1
Corrao et coll., 1989 Cohorte historique, Italie	Pesticides, PAHs	Agriculteurs ^b (n=25 945)	1,70 (p<0,005)ⁱ	1

^a 1 convainquant ; 2 peu convainquant ; ^b homme ; ^c femme ; ^d homme et femme ; ^e SIR ; ^f RR ; ^g OR ; ^h PMR ; ⁱ SMR

Cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité

Concernant les 14 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité par cancers cutanés (tableau 10.VII), neuf études s'intéressaient spécifiquement aux mélanomes et les cinq autres aux cancers cutanés. Le nombre de décès par cancers cutanés ou mélanomes cutanés parmi les personnes exposées variait de 3 à 582. Les professions concernées étaient variées : le secteur agricole (n=11 études) ou d'autres professionnels (fabrication ou application) sélectionnés de ce fait (espaces verts, industrie) et seules 5 cohortes incluaient des femmes, à quatre reprises de façon minoritaire sans observation de décès par mélanome. Ces études ne comprenaient pas uniquement des utilisateurs de pesticides pour 6 études des 11 menées en secteur agricole.

En s'appuyant sur les examens médicaux annuels que passent les pilotes aux États-Unis où le type d'emploi est précisé, 9 677 hommes blancs applicateurs aériens de pesticides ont été identifiés sur la période 1965 à 1979 (Cantor et coll., 1990). Un total de 85 décès par cancer a été observé sur la période 1965-1979 dont 4 par cancers cutanés (SMR=1,32). Une comparaison interne

avec un autre échantillon de pilotes mais n'appliquant pas de pesticides n'a pas montré d'excès chez les applicateurs. Aucune relation significative n'a été observée entre le nombre d'heures de vol comme applicateurs de pesticides et le risque de décéder par cancer cutané.

À partir de données issues du ministère de l'Agriculture permettant d'identifier les agriculteurs ayant demandé l'autorisation d'utiliser des pesticides de toxicité élevée en 1970 et des registres de décès, une cohorte de 23 401 agriculteurs italiens de la région du Piémont (région de forte utilisation de pesticides et plus particulièrement d'herbicides type 2,4-D et MCPA) a été constituée. La mortalité a été suivie sur la période 1970-1986 (Torchio et coll., 1994). Un total de 770 décès par cancers a été identifié dont 9 par mélanomes cutanés (SMR=1,21). Aucun excès significatif n'a été observé globalement ni en fonction des 3 zones d'activité agricole (labours, forêts ou mixte).

Une étude multicentrique, coordonnée par le Circ, a regroupé 36 cohortes historiques de salariés d'entreprises (n=21 863 dont 5 % de femmes) produisant (n=32 pour 16 109 individus) ou appliquant (n=4 pour 5 754 individus dans 4 pays : Australie, Canada, Nouvelle-Zélande et Grande-Bretagne) des herbicides de la famille des chlorophénoxy (2,4-D ou/et 2,4,5-T ou/et MCPA et/ou chlorophénols) de 12 pays différents (Kogevinas et coll., 1997). Chaque cohorte comprenait de 62 à 3 843 individus, la période de suivi des causes de décès allait globalement de 1939 à 1992 pour un nombre total de décès par cancers de 1 127 (44 chez les femmes). Des données de contamination sanguine par TCDD étaient disponibles pour 10 cohortes avec pour chacune entre 5 et 253 observations. Au total, 9 décès par mélanomes cutanés ont été observés (SMR=0,61) non significativement différents en fonction de l'exposition à des dioxines (SMR=0,48 ; 5 cas exposés) ou non (SMR=0,95 ; 4 cas exposés). Un excès non significatif de décès pour d'autres cancers cutanés a été observé (SMR=1,25 ; 4 cas exposés). De plus, aucun décès pour ces mêmes cancers n'a été observé dans le groupe des exposés non contaminés par des dioxines.

Une cohorte historique canadienne a été construite en croisant les données de recensement de population générale de 1971, de recensements agricoles de 1966, 1971 et 1986 et de statistiques de mortalité sur la période 1971-1987 pour identifier finalement 326 256 hommes agriculteurs (Morrison et coll., 1997). Un total de 19 854 cancers fut observé sans excès significatif de décès par mélanome cutané (SMR=0,95 ; 180 décès observés). Des analyses par types d'activité (production laitière, élevages, élevage de volaille, céréaliers, grandes cultures ou cultures légumières et arboriculture) ou par surfaces traitées par des herbicides (aucune utilisation, moins de 100 acres, entre 100 et 250 acres et plus de 250 acres) n'ont pas montré de différences notables de risque de décéder d'un mélanome.

370 Une analyse des causes de décès observées chez les hommes blancs (n=88 090 certificats de décès disposant de l'information sur l'emploi, 93 %

des certificats) a été menée dans l'Iowa sur la période 1987-1993 en fonction de l'emploi principal chez 5 552 hommes agriculteurs décédés sur cette période (Cerhan et coll., 1998). Un excès de risque de décéder par mélanome cutané était retrouvé (PMR=1,17 ; n=80 décès chez les agriculteurs), excès qui n'était significatif que pour la tranche d'âge des 20 à 64 ans (PMR=1,60 ; n=24 décès chez les agriculteurs).

Une cohorte historique (Fleming et coll., 1999) a été élaborée en s'appuyant sur le fichier des personnes ayant retiré une licence sur la période 1975-1993 les autorisant à utiliser certains pesticides d'usage restreint (licence nécessaire depuis les années 1970 aux États-Unis et à renouveler tous les 4 ans). Un total de 33 658 personnes (10 % de femmes) composait cette cohorte (68 % d'agriculteurs). Les applicateurs non agriculteurs appartenaient à des entreprises privées (23 %) ou dépendaient de structures publiques (9 %). Les causes de décès ont été suivies sur la période 1975-1993 et un total de 1 875 décès ont été observés dont 532 par cancers (498 chez les hommes). Aucun cancer cutané n'a été observé chez les femmes et 15 chez les hommes (SMR=1,18). Le risque de décéder par ce type de cancers n'était pas différent chez les agriculteurs (SMR=1,17 ; 12 cas) et chez les autres applicateurs (SMR=1,19 ; 3 cas).

À la demande du congrès américain, l'emploi et le secteur d'activité figurant sur les certificats de décès furent codés depuis 1984 dans 26 États (Lee et coll., 2002). Sur les 6 millions de certificats de décès identifiés pour ces États entre 1984 et 1993, 267 479 concernaient des agriculteurs dans le secteur des cultures (n=222 549 dont 86 % d'hommes blancs, 10 % d'hommes noirs, 2 % de femmes blanches et 2 % de femmes noires) ou de l'élevage de bovins (n=44 930 dont 95 % d'hommes blancs et 4 % d'hommes noirs). Un total de 582 décès par mélanomes cutanés a été observé chez les cultivateurs (PMR=0,95 ; 459 décès, sans différence notable en fonction de l'âge au décès : plus ou moins 65 ans) et les éleveurs de bovins (PMR=1,10 ; 123 décès avec un excès significatif pour les décès survenant avant 65 ans ; PMR=1,50 pour 47 décès observés). Un excès significatif de décès pour les autres cancers cutanés (PMR=1,22 ; 301 décès) a également été observé chez les cultivateurs mais pas chez les éleveurs.

Une cohorte historique (Bucchi et coll., 2004 ; Nanni et coll., 2005) a été réalisée dans la province italienne de Forli-Cesena (région agricole mixte présentant des cultures céréalières, de la viticulture, de l'arboriculture et du maraîchage) en s'appuyant sur les données de sécurité sociale (code emploi). Une première analyse concernait les hommes agriculteurs ou ouvriers agricoles sur la période 1957-1993 avec un suivi des causes de décès sur la période 1969-1993 (Bucchi et coll., 2004) et la même analyse fut conduite chez les femmes (voir plus loin, Nanni et coll., 2005). Sur 43 002 hommes identifiés, le statut professionnel et la cause de décès étaient renseignés pour 36 579, 29 473 agriculteurs et 7 106 ouvriers agricoles (54 % des agriculteurs avaient travaillé plus de 10 ans en agriculture *versus* 47 % pour les ouvriers). Compte

tenu de la forte proportion de la population agricole dans cette province, une comparaison des taux standardisés (sur la population européenne) de mortalité fut réalisée avec d'une part, la population non agricole et d'autre part selon le statut (agricultrice ou ouvrière) et selon 3 périodes. Un total de 14 258 décès fut observé dans cette population agricole dont 3 684 par cancers sans excès de risque pour les mélanomes cutanés globalement (SMR=0,99 ; 19 décès observés) et chez les agriculteurs (SMR=0,88 ; 14 décès observés). Un excès de risque non significatif a été observé chez les ouvriers agricoles (SMR=1,49 ; 5 décès observés). Aucune différence significative de risque de mélanomes n'a été retrouvée entre les 3 périodes. L'étude conduite par Nanni et coll. (Nanni et coll., 2005) incluait toutes les femmes identifiées entre 1957 et 1993 par la sécurité sociale italienne comme agricultrices ou ouvrières agricoles. Le statut vital et les causes de décès furent obtenus sur la période 1969-1993. Sur 44 591 femmes identifiées, le statut professionnel était renseigné pour 38 962 : 29 991 agricultrices et 8 971 ouvrières agricoles (49 % des agricultrices avaient travaillé plus de 10 ans en agriculture *versus* 42 % pour les ouvrières). Un total de 11 118 décès fut observé dans cette population agricole dont 2 397 par cancers sans excès de risque pour les mélanomes cutanés globalement (SMR=0,98 ; 15 décès observés) et chez les agricultrices (SMR=0,84 ; 12 décès observés). Un excès de risque non significatif a été observé chez les ouvrières agricoles (SMR=2,10 ; 3 décès observés). Aucune différence significative de risque de mélanomes n'a été retrouvée entre les 3 périodes.

Un suivi des causes de décès des employés d'un site de fabrication/conditionnement hollandais des insecticides organochlorés aldrine et dieldrine (n=570 hommes ayant travaillé au moins une année sur ce site entre 1954 et 1970) a été réalisé sur la période 1954 à 2006 (Van Amelsvoort et coll., 2009). Des mesures d'ambiance ont été conduites annuellement pendant 3 ans de 1958 à 1960 ainsi que des dosages de dieldrine sanguins au moins annuellement entre 1963 et 1970 pour 343 des 570 employés. À partir de ces dosages, une estimation de l'imprégnation cumulée a été réalisée ainsi qu'une extrapolation aux sujets présentant le même emploi à la même période. Un total de 226 hommes étaient décédés sur la période dont 82 par cancers et 3 par cancers cutanés (SMR=3,02) mais aucun parmi ceux avec la plus forte imprégnation à la dieldrine. En revanche, les 3 décès par cancers cutanés sont survenus chez les opérateurs (emploi qui présentait les niveaux d'imprégnation les plus importants) conduisant à un excès significatif de décès (SMR=5,76).

Une cohorte historique de 1 341 applicateurs d'herbicides a été reconstituée à partir de la liste des salariés ayant suivi la formation obligatoire dispensée aux applicateurs travaillant pour les agences hollandaises et le suivi des causes de décès portait sur la période 1980-2000 (Swaen et coll., 2004) qui faisait suite à une analyse sur une période plus courte (Swaen et coll., 1992). Un total de

196 décès a été observé, 80 par cancers et 5 par cancers cutanés. Plus de 80 % des pesticides utilisés par ces salariés étaient des herbicides comprenant une vingtaine de molécules différentes, les plus utilisées en quantité étaient la simazine (27 %) et le chlorate de soude (33 %). Un excès significatif de risque de décès par cancers cutanés (5 décès dont 3 pour lesquels le type de cancers a été retrouvé, l'un était un mélanome cutané et les deux autres des cancers épithéliaux) a été observé (SMR=3,57).

Le gouvernement australien proposa aux professionnels applicateurs de pesticides, dans les années 1960 à 1980, de participer à des examens de suivi de santé avec ou non prises de sang. Ce programme concernait les salariés agricoles, les forestiers, les employés municipaux, les paysagistes et les personnels travaillant dans la désinsectisation. Un total de 1 813 hommes fut inclus dans cette cohorte historique (Macfarlane et coll., 2009). Les causes de décès et la survenue de cancers furent suivies sur la période entre 1983 et 2004 pour les causes de décès et jusqu'en 2002 grâce aux registres de cancers (National et district Victoria). Des informations sur le type d'emploi et le type de pesticides utilisés étaient disponibles pour seulement 34 % des membres de la cohorte (8 % d'utilisation de fumigants et utilisation d'insecticides systématique). Un total de 39 décès par cancers (SMR=0,98 ; IC 95 % [0,72-1,34]), dont 4 par mélanome (SMR=2,02 ; IC 95 % [0,76-5,41]) a été dénombré. D'après les auteurs, cet excès n'est sans doute pas dû à une exposition aux UV pendant l'emploi car la majorité travaillait à l'intérieur des bâtiments.

Le croisement entre le recensement général de la population australienne de l'année 2001 et les données du fichier central des causes de décès australiens a permis l'élaboration d'une cohorte historique d'hommes agriculteurs âgés de 25 à 74 ans, avec un suivi des causes de décès sur la période 1999-2002 (Fragar et coll., 2011). Un total de 4 025 décès a été observé dont 1 633 par cancers avec un excès non significatif de cancers cutanés (SMR=1,59 ; 86 décès).

Depuis 1989, une licence d'utilisation de pesticides doit être obtenue en Grande-Bretagne pour les applicateurs professionnels de pesticides et pour les agriculteurs nés après 1964. Toutes les personnes ayant récupéré cette licence sur la période entre 1987 et 2003 sont membres de cette cohorte historique (n=62 960, 94 % d'hommes, 50 % de moins de 30 ans à l'inclusion ; Frost et coll., 2011). Les causes de décès et l'incidence des cancers sont suivies sur la période entre 1987 et 2005 ou 2004, respectivement. Un total de 599 décès par cancers (dont 19 chez les femmes) ont été comptabilisés dont 15 décès par cancers cutanés uniquement chez les hommes (12 mélanomes, SMR=0,72).

En résumé, parmi les cohortes historiques s'appuyant sur des données de mortalité, plus d'une dizaine ont montré un excès de risque, significatif à 3 reprises et aucune fois une diminution significative. L'excès de risque allait de 1,07 à 5,76.

Cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence

Concernant les 16 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence de cancers cutanés (tableau 10.VIII) et publiées entre 1989 et 2011, les professions exposées étaient également variées : le secteur agricole (n=12 études) ou d'autres professionnels applicateurs sélectionnés de ce fait (espaces verts, vétérinaires, militaires, industrie). Ces études, toutes sauf deux publiées après la méta-analyse d'Acquavella, ne comprenaient pas uniquement des utilisateurs de pesticides pour sept études sur douze menées en secteur agricole. Quatorze études s'intéressaient spécifiquement aux mélanomes et les deux autres aux cancers cutanés. Le nombre de cas de mélanomes cutanés parmi les personnes exposées variait de 10 à 3 087.

À partir de données issues du ministère de l'Agriculture permettant d'identifier les agriculteurs ayant demandé l'autorisation d'utiliser des pesticides de toxicité élevée en 1970 et des données hospitalières, une cohorte de 25 945 agriculteurs italiens de la région du Piémont a été constituée et l'incidence de cancers a été suivie sur la période 1976-1983 (Corrao et coll., 1989). Il s'agit de la même cohorte que celle analysée par Torchio et coll., (1994) en termes de mortalité. Un total de 631 cas de cancers a été identifié dont 58 cancers cutanés. Un excès de risque significatif de cancers cutanés a été observé (SIR=1,4), plus particulièrement marqué au sein de la cohorte de naissance la plus ancienne (naissance avant 1913, SIR=1,6) et dans les zones agricoles forestières ou mixtes (forêts et labours, SIR=1,7).

Les applicateurs de pesticides (n=20 245, 99 % d'hommes, 80 % d'utilisateurs du secteur agricole) ayant retiré une licence d'autorisation entre 1965 et 1976 ont été suivis en termes d'incidence des cancers jusqu'à fin 1982 (Wiklund et coll., 1989). Un total de 558 cancers incidents a été identifié dont 28 mélanomes cutanés sans excès significatif (SIR=1,13). Des analyses selon l'ancienneté de la licence d'utilisation ou la cohorte de naissance n'ont pas montré de différences significatives de risque de mélanomes. Par ailleurs, aucun excès significatif d'autres cancers cutanés n'a été détecté (SIR=1,29 ; 21 cancers).

Le recensement général de population de 1970 a été utilisé pour identifier les femmes suédoises ayant une activité agricole d'au moins 20 h hebdomadaire (Wiklund et coll., 1994). Un total de 50 682 femmes a été inclus dans cette cohorte historique et l'incidence de cancers suivie sur la période 1971-1987 avec 4 474 cancers incidents observés. Aucun excès de risque de mélanome cutané n'a été détecté globalement (SIR=0,90 ; 127 cas). Des analyses ont été conduites en fonction des périodes de surveillance (les plus anciennes correspondant à une faible utilisation de pesticides), de cohortes de naissance (les plus exposés étant supposés être les plus jeunes), de régions géographiques (la région Sud correspondant à la zone de plus forte utilisation de pesticides). Le risque était plus élevé pour la région Sud ainsi que pour les générations et périodes de suivi les plus anciennes. Aucun excès significatif de cancers cutanés autres n'était détecté (SIR=0,96 ; 87 cas).

Une cohorte historique a été reconstituée à partir des données du recensement général de la population suédoise de 1960 et du registre national des cancers sur la période 1961-1979. Les données étaient rapportées que si plus de 5 cas étaient observés pour l'emploi et uniquement pour les hommes (Linet et coll., 1995). Un total de 3 850 mélanomes cutanés incidents a été identifié dont 513 dans le secteur agricole et 629 pour des emplois d'agriculteurs, pêcheurs... Si l'on ne tenait pas compte de la localisation anatomique du mélanome, une diminution significative (SIR=0,8) du risque était retrouvé pour le secteur et les emplois agricoles. En revanche, un excès de risque significatif était observé pour les mélanomes cutanés localisés sur le visage, le cou ou le crâne (SIR=1,2 pour le secteur agricole avec 143 cas et les emplois agricoles avec 143 cas également).

Une cohorte historique de 34 457 salariés de l'industrie bananière du Costa Rica sur la période 1972-1979 a été constituée et l'incidence de cancers suivie sur la période 1981-1992 (Wesseling et coll., 1996). Un total de 368 cancers incidents a été retrouvé chez les hommes dont 10 mélanomes cutanés pour un risque en excès non significatif (SIR=1,97) et 6 cancers cutanés autres (SIR=0,46). Les effectifs de cas de mélanomes étaient inférieurs à 5 pour les femmes de la cohorte (76 cancers incidents). Tous les salariés travaillaient dans le même type de secteur agricole mais aucune information n'était disponible sur l'utilisation de pesticides. Cependant, plus la durée de travail était élevée dans ce secteur, plus le risque de mélanome augmentait (SIR=1,47 pour moins de 12 mois, SIR=1,66 entre 13 et 36 mois et SIR=3,23 pour plus de 36 mois). Les auteurs soulignaient également que 8 des 10 mélanomes observés étaient localisés sur les jambes, zones de forte exposition lors de l'utilisation d'herbicides en bananeraies.

Une cohorte historique de 119 681 agriculteurs (majoritairement des hommes) et de 85 151 conjoints d'agriculteurs (majoritairement des femmes) a été construite à partir du recensement agricole finlandais de 1978 et le suivi des cancers a été réalisé grâce au registre national sur la période 1979-1993 (Pukkala et Notkola, 1997). Les activités agricoles principales étaient l'élevage laitier de bovins (45 % des fermes) ou les grandes cultures (20 %). Un total de 11 499 cancers furent observés chez les hommes et 5 300 chez les femmes dont 330 mélanomes cutanés (SIR=1,12 ; IC 95 % [1,00-1,24]) et 400 autres cancers cutanés (SIR=1,09 ; IC 95 % [0,98-1,19]) chez les hommes, et 156 mélanomes cutanés (SIR=0,95 ; IC 95 % [0,80-1,09]) et 133 autres cancers cutanés (SIR=1,06 ; IC 95 % [0,89-1,24]) chez les femmes. Des relations ont été recherchées avec le type d'activité (production laitière, élevages porcins, de volaille et cultures) sans retrouver d'excès significatif pour les mélanomes. Un excès de risque de mélanomes cutanés était cependant plus marqué pour les surfaces d'exploitations les plus grandes (>18 ha, RR=1,30) et pour les agriculteurs les plus jeunes (<45 ans).

Les bénéficiaires d'un programme d'aide aux ouvriers agricoles, d'origine hispanique et résidant en Californie (n=146 581) furent suivis en termes de

cancers sur la période 1987-1997 (Mills et coll., 2001). Sur cette période, 1 001 cancers incidents furent identifiés dont 9 mélanomes cutanés. Un excès non significatif de ces cancers fut observé globalement (SIR=1,39 ; 9 cas) et chez les hommes (SIR=1,67 ; 7 cas) alors qu'une légère diminution fut constatée chez les femmes (SIR=0,92 ; 2 cas).

Une analyse des données d'incidence des registres couvrant la moitié de la population suisse depuis la fin des années 1980 a été conduite sur la période 1980-1993 (Bouchardy et coll., 2002). Elle ne portait que sur les hommes car les informations étaient manquantes pour les professions des femmes. Au total 58 134 cancers incidents ont été identifiés et la profession identifiée était, selon les registres, soit la dernière, soit la plus longuement exercée soit encore celle au moment du diagnostic. Cette information manquait pour 0,3 à 23 % des cas selon les registres. Ont été identifiés 1 541 cas incidents de mélanomes cutanés et la localisation anatomique était documentée. Cette analyse incluait 2 461 cancers pour le secteur agricole dont 60 mélanomes cutanés (23 localisés sur la tête et le cou et 23 sur le tronc). L'analyse considérait chaque localisation comme cancer d'intérêt et les autres cancers comme références. Après prise en compte du niveau socioéconomique, un excès de risque significatif était retrouvé globalement (SIR=1,4) et plus spécifiquement pour les mélanomes localisés sur la tête et le cou (SIR=3,3).

La cohorte historique construite chez les hommes vétérinaires par Travier (Travier et coll., 2003) s'appuyait d'une part sur le registre national des cancers suédois pour la période 1971-1989 et sur les recensements généraux de population de 1960 et 1970. Les membres de la cohorte étaient vétérinaires ou étaient employés par ce secteur aux deux recensements, les retraités de ce secteur entre 1960 et 1970 furent également inclus. Un total de 1 178 hommes fut identifié (72 % de vétérinaires) dont 701 travaillaient comme vétérinaires dans l'industrie. Un total de 170 cancers incidents furent identifiés avec un excès de risque significatif pour les mélanomes cutanés (SIR=2,86 ; 11 cas incidents). Cet excès de risque était similaire quel que soit le secteur d'activité (industrie vétérinaire, industrie autre, employés de l'industrie vétérinaire) et plus particulièrement pour les mélanomes localisés sur le tronc (RR=4,80, 5 cas chez les vétérinaires employés dans l'industrie vétérinaire). L'excès de risque significatif était maintenu en comparant les vétérinaires à un échantillon interne de même niveau socio-économique (RR=2,33). De ce fait et du fait de la localisation anatomique de la plupart des mélanomes observés chez les vétérinaires, les auteurs concluent que l'excès de mélanomes ne serait ni dû à l'exposition UV pendant l'activité professionnelle ni à celle reçue pendant les loisirs.

Dans le cadre du suivi de la santé des vétérans américains de la guerre du Vietnam, une cohorte historique fut constituée et comprenait à la fois 1 196 applicateurs militaires de défoliants (agents orange, violet, bleu... à base de 2,4-D, de 2,4,5-T seuls ou en mélange) et 1 785 vétérans des mêmes unités

mais non utilisateurs de ces herbicides (Akhtar et coll., 2004). La période d'utilisation allait de 1962 à 1971 et la période de surveillance de l'état de santé de 1982 à 1997. Des mesures de dioxines sanguines furent réalisées en 1987 ou extrapolées pour les individus sans dosage. Un total de 146 cancers incidents a été observé (17 mélanomes cutanés chez les exposés et 15 chez les non exposés). Un excès de risque significatif était observé (SIR=2,33). Les excès de risque n'étaient pas sensiblement différents selon la période d'exposition mais étaient encore plus nets selon la présence probable de contamination par des dioxines (SIR=7,51).

Une étude recherchant les secteurs professionnels à risque de mélanomes cutanés a été conduite chez les femmes suédoises identifiées comme actives aux recensements de 1960 et/ou de 1970 (Perez-Gomez et coll., 2005). Un total de 1 101 669 femmes fut identifié (70 % de travail à temps plein et 25 % avec le même emploi aux deux recensements). Le suivi des cancers portait sur la période 1971-1989. Un total de 3 598 mélanomes cutanés incidents fut identifié.

Une cohorte historique d'hommes jardiniers (n=3 156) a été suivie en termes d'incidence des cancers entre 1975 et 2001 (Hansen et coll., 2007). Cette étude fait suite à une précédente analyse (Hansen et coll., 1992) menée sur la période 1975 à 1984, incluant 4 015 jardiniers (dont 859 femmes) avec 32 décès par cancers cutanés sans excès significatif de risque (SIR=1,11) et un seul décès pour ces cancers chez les femmes. L'extension du suivi mais limité aux hommes a permis l'identification de 521 cancers incidents avec une diminution de risque significative pour les cancers cutanés (SIR=0,65 ; 69 cancers incidents). Des analyses séparées pour 3 cohortes de naissance supposées reliées à des niveaux différents d'exposition aux pesticides (naissance avant 1914, forte exposition ; naissance entre 1915 et 1934, exposition moyenne et naissance après 1934, exposition faible en fonction des types de pesticides autorisés au Danemark sur ces périodes) n'ont pas montré de différences significatives de risque de décéder de cancers cutanés (SIR=0,93 ; SIR=0,61 et SIR=0,28).

Une analyse a été conduite à partir d'une large cohorte historique croisant les informations des recensements de population des pays scandinaves (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) aux registres nationaux des cancers de ces pays (Pukkala et coll., 2009). Cette analyse concernait 14,9 millions de personnes pour 2,8 millions de cancers incidents. L'information sur les emplois provenait des données des recensements des années 1960, 1970, 1980 et/ou 1990. Un total de 3 087 mélanomes cutanés a été recensé chez les agriculteurs, avec une diminution du risque significative de survenue de mélanomes cutanés (SIR=0,81) quel que soit le pays. Les jardiniers et les forestiers présentaient également un risque plus faible significatif de mélanomes (SIR=0,79 pour les jardiniers et SIR=0,55 chez les forestiers). Les résultats étaient similaires pour les agricultrices (SIR=0,89 ; 900 cas incidents) et à la limite du risque significatif chez les jardinières (SIR=0,94 ; 965 cas incidents).

L'étude conduite en Australie auprès d'applicateurs de pesticides (Macfarlane et coll., 2009) s'est intéressée également à la survenue de cancers sur la période entre 1983 et 2002 grâce aux registres de cancers (National et district Victoria). Un total de 89 cancers incidents furent observés dont 22 par mélanomes cutanés (SIR=1,56 ; IC 95 % [1,03-2,37]). D'après les auteurs, cet excès n'était sans doute pas dû à une exposition aux UV pendant l'emploi car la majorité travaillait à l'intérieur des bâtiments. La même équipe de recherche a mis en place une autre cohorte historique s'appuyant sur les mêmes sources de données (redondance partielle entre les deux cohortes) et portant sur un total de 13 134 individus (92 % d'hommes) dont 919 hommes agriculteurs suivis sur la période 1983-2002 ou 2004 selon qu'il s'agisse de données d'incidence ou de mortalité (Macfarlane et coll., 2010). Un total de 819 cancers incidents ont été identifiés dont aucun excès de mélanome (122 cas incidents, SIR=0,97). Aucune information n'était disponible sur les emplois et les pesticides utilisés.

Les personnes ayant récupéré une licence d'utilisation de pesticides en Grande Bretagne sur la période entre 1987 et 2003 étaient membres de cette cohorte historique (n=62 960, 94 % d'hommes, 50 % de moins de 30 ans à l'inclusion (Frost et coll., 2011). Les causes de décès et l'incidence des cancers étaient suivies sur la période entre 1987 et 2005 ou 2004, respectivement. Un total de 1 514 cancers incidents (71 chez les femmes) ont été comptabilisés dont 422 cancers cutanés chez les hommes avec une diminution non significative du risque de survenue de mélanomes (SIR=0,94 ; n=62) et un excès significatif pour les autres cancers cutanés (SIR=1,11 ; n=363). Chez les femmes, il a été observé un excès non significatif de mélanome (SIR=1,06 ; n=5) et un excès significatif pour les autres cancers cutanés (SIR=1,73 ; n=16).

En résumé, sur les 16 études de cohortes historiques s'appuyant sur des données d'incidence, 11 ont montré un excès de risque, significatif à 9 reprises et 5 une diminution du risque dont 2 significatives. L'excès de risque allait de 1,2 à 4,8. Seules 6 études présentaient des données pour les femmes également avec une diminution du risque significative pour une, une tendance à la diminution du risque pour trois études, une tendance à un excès de risque pour une autre et un excès significatif pour la dernière. Aucun résultat n'était disponible sur le risque associé à des molécules pesticides particulières même si le type de pesticides était restreint dans plusieurs études : essentiellement des herbicides pour les salariés du Costa Rica (Wesseling et coll., 1996) ou les applicateurs en zones non agricoles (Corrao et coll., 1989), des insecticides pour les salariés australiens (Macfarlane et coll., 2009).

Études cas-témoins

Seulement quatre études cas-témoins ont été recensées (tableau 10.IX), trois postérieures à la méta-analyse d'Acquavella car la dernière, antérieure, s'intéressait aux usages domestiques et pas à l'usage professionnel agricole (Hicks

et coll., 1985). Elles ont été conduites aux États-Unis (Hicks et coll., 1985), en Italie (Settimi et coll., 1999 ; Settimi et coll., 2001) ou simultanément en Écosse et Australie (Green et coll., 1999). Seule l'étude menée en Australie portait sur un nombre de cas de mélanomes relativement important d'autant plus qu'elle était ciblée sur les mélanomes des extrémités. Aucune étude ne fournissait des données sur l'utilisation de pesticides particuliers et deux études portaient soit sur l'exposition domestique aux pesticides (Hicks et coll., 1985) soit sur les produits chimiques agricoles sans précision (Green et coll., 1999).

Une étude cas-témoins a été conduite aux États-Unis dans l'État de Géorgie à partir de deux hôpitaux pour les cas âgés de moins de 49 ans sur la période 1975 à 1980 et 74 témoins identifiés grâce aux cas et appariés aux cas sur l'âge, le sexe et l'ethnie (Hicks et coll., 1985). Quarante et un cas étaient éligibles, 36 ont été enquêtés. L'enquête était réalisée en face à face ou par téléphone. Des prélèvements de sols ont été réalisés pour 10 cas et 8 témoins avec une recherche de 31 pesticides et 31 herbicides. Un excès de risque a été associé avec l'exposition environnementale aux pesticides (7 cas exposés, 4 par l'épandage aérien, 2 par l'épandage dans des fermes, 1 par l'utilisation personnelle au domicile). Six pesticides (DDT détecté dans 63 % des sols) et 5 herbicides (pentachlorophénol détecté dans 63 % des sols) ont été retrouvés dans les sols des cas contre 6 pesticides (DDT détecté dans 40 % des sols) et 4 herbicides chez les témoins (pentachlorophénol détecté dans 50 % des sols).

La seconde étude cas-témoins répertoriée a été conduite simultanément en Écosse et en Australie (Green et coll., 1999). Les cas étaient des patients atteints de mélanomes des extrémités âgés de plus de 18 ans et diagnostiqués sur la période 1987-1993. Deux témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence ont été sélectionnés sur les listes électorales pour l'Australie ou à partir de la patientèle du médecin traitant du cas pour l'Écosse. L'enquête fut réalisée en face à face en Écosse et par auto-questionnaire en Australie. En Australie, un total de 494 cas furent interrogés sur les 820 cas éligibles (60 % de participation, pas de différence entre inclus et éligibles en termes d'âge, de genre et année de diagnostic) et 901 des 1 210 témoins sélectionnés (74 % de participation). Au total 275 mélanomes étaient localisés sur la paume des mains ou la plante des pieds. En Écosse, un total de 44 cas (dont 36 de mélanomes des paumes ou plantes) fut interrogé sur les 143 cas éligibles. Plus de 81 % des témoins participèrent soit 88 témoins. Les données concernant l'exposition aux produits chimiques agricoles n'étaient disponibles que pour la partie australienne de l'étude. Un excès de risque significatif (OR=3,6) a été observé chez les cas appartenant à la catégorie d'exposition la plus forte aux produits chimiques agricoles (herbicides et autres pulvérisations agricoles), avec un test de tendance significatif.

La dernière étude cas-témoins recensée a été menée par une équipe italienne et les données ont été publiées séparément pour les femmes (Settimi et coll., 1999) et pour les hommes (Settimi et coll., 2001). Il s'agit d'une étude cas-témoins hospitalière menée sur 3 régions du Nord de l'Italie (Piémont, Toscagne et

Emilie-Romagne) et portant sur 14 localisations tumorales différentes sur la période 1990-1992, pour des patients âgés de 20 à 74 ans et dont l'entretien était réalisé directement ou auprès d'un proche. Les témoins étaient les patients atteints d'autres cancers non contigus anatomiquement ou partageant les mêmes facteurs de risque reconnus. Un total de 945 patientes (82 enquêtes auprès de proches) et 1 279 patients (263 enquêtes auprès de proches) furent enquêtés (questions sur les emplois agricoles, le secteur, les tâches, l'utilisation de pesticides et les équipements de protection individuelle). Chez les femmes, un total de 30 cas de mélanomes et 195 autres cancers cutanés furent enquêtés. L'emploi en agriculture (essentiellement comme ouvrières agricoles ou saisonnières) était associé à un excès de risque significatif (OR=2,7) sans relation nette avec la durée de travail dans ce secteur. L'excès de risque semblait être plus important (OR=2,5, non significatif) en viticulture par rapport à la culture de blé, de légumes ou en arboriculture. Chez les hommes, 25 mélanomes cutanés et 348 autres cancers cutanés ont été enquêtés. Aucun excès de risque significatif n'a été retrouvé (OR=1,1 pour l'emploi en agriculture et OR=1,0 pour l'utilisation de pesticides en agriculture). Un excès de risque non significatif était retrouvé pour le travail en oliveraie (3 cas exposés) ou en polyculture-viticulture (8 cas exposés et OR=1,3 dans les deux cas) et une diminution du risque significative pour l'arboriculture (OR=0,3 ; 4 cas exposés). Les résultats étaient similaires pour les autres cancers cutanés.

Tableau 10.IX : Bilan des études cas-témoins sur l'association entre mélanomes cutanés et expositions professionnelles agricoles (4 études)

Référence Pays	Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Hicks et coll., 1985 États-Unis	36 cas de mélanomes malins <49 ans 74 témoins appariés sur l'âge, l'ethnie et le sexe	Type de peau, antécédents familiaux de mélanome, habitudes de vie/soleil	Expositions domestiques ou environnementales	OR=3,56 (7 cas exposés)
Green et coll., 1999 ^a Australie et Écosse	Mélanome mains et pieds (275+36 cas et 496+72 témoins) Témoins appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence	Habitudes de vie/soleil, couleurs yeux, cheveux...	Produits chimiques agricoles sans autre indication	OR=3,6*
Settimi et coll., 1999 Italie	Étude sur 14 types de cancers Femmes 26 cas mélanomes malins Témoins=autres cancers (pas même organe ou même FR)	Âge, antécédent familial de mélanome	Durée d'emploi, types de cultures	OR=2,7* (emploi) Tendance avec cultures (Vin, OR=2,5)
Settimi et coll., 2001 ^a Italie	Étude sur 14 types de cancers Hommes 25 cas mélanomes malins Témoins=autres cancers (pas même organe ou même FR)	Âge, antécédent familial de mélanome	Durée d'emploi, utilisation de pesticides, types de cultures, tâches par périodes	OR=1,1 (emploi) Pas d'effet pesticides Tendance avec cultures (olive, OR=1,3 ; idem pour blé-vigne)

En résumé, sur les 4 études cas-témoins, 2 présentent un excès de risque significatif. Dans la première, menée en Ecosse et Australie, l'excès de risque (OR=3,6) a été observé chez les cas rapportant une exposition aux produits chimiques agricoles (herbicides et autres pulvérisations agricoles) pendant plus de 70 % de leur vie professionnelle. Dans la deuxième, menée en Italie, un excès de risque significatif a été mis en évidence uniquement chez les femmes (OR=2,7) employées en agriculture (essentiellement comme ouvrières agricoles ou saisonnières).

Étude de cohorte prospective *Agricultural Health Study*

La cohorte AHS (Alavanja et coll., 1996) comprenait 52 393 agriculteurs de l'Iowa ou de la Caroline du Nord (97 % d'hommes, 48 ans en moyenne à l'inclusion) applicateurs de pesticides et 4 916 applicateurs professionnels de l'Iowa (96 % d'hommes), recrutés entre décembre 1994 et décembre 1997 lors du retrait d'une licence d'utilisation de pesticides spécifiques. Un questionnaire d'inclusion était posé en face à face et comprenait notamment des questionnaires sur l'utilisation de 50 pesticides dont 22 avec des informations sur le nombre d'années et le nombre de jours d'utilisation par année. Un questionnaire complémentaire était distribué aux membres de la cohorte pour recueillir notamment les mêmes questions sur 28 autres pesticides (environ 44 % des agriculteurs ont retourné ce questionnaire complémentaire) ainsi qu'un questionnaire pour leurs conjoints. Ainsi, 32 345 conjoints (99 % de femmes, 47 ans en moyenne) ont été également inclus au sein de l'AHS.

Comparaison avec des populations de référence

Des comparaisons de l'état de santé entre les membres de la cohorte et les populations générales des deux États correspondants (Iowa et Caroline du Nord) ont été réalisées (tableau 10.X), d'une part, sur les causes de décès sur la période entre l'inclusion et fin 2000 (Blair et coll., 2005) puis sur une période allant jusqu'à fin 2007 (Waggoner et coll., 2011) et d'autre part sur l'incidence de cancers tout d'abord sur la période entre l'inclusion et fin 2002 (Alavanja et coll., 2005) puis sur une période étendue à fin 2006 (Koutros et coll., 2010). Le risque de décéder d'un mélanome cutané pour les agriculteurs applicateurs de pesticides était non significativement inférieur à 1 pour 5 années (SMR=0,7) ou 13 années de suivi en y associant les applicateurs professionnels (SMR=0,76). De la même façon, il était observé un risque de mortalité diminué pour ce cancer chez les conjoints d'agriculteurs (SMR=0,4 pour 5 années et SMR=0,75 pour 13 années). Le calcul d'un rSMR (censé mieux prendre en compte un effet du travailleur sain) montrait un excès significatif (rSMR=1,42) de décès chez les applicateurs et un excès de même ordre bien que non significatif chez les conjoints (rSMR=1,44). De façon moins nette, l'incidence de mélanomes cutanés était inférieure chez les agriculteurs après

5 années (SIR=0,95) ou 11 années de suivi (SIR=0,89). Le calcul d'un rSIR ne changeait pas les conclusions. Chez les conjoints, un excès significatif de risque de mélanome (SIR=1,64) était observé après 5 années. Cet excès ne restait significatif après 11 années que s'il s'appuyait sur le rSIR (rSIR=1,64). Chez les applicateurs professionnels, un excès non significatif de mélanome était observé quelle que soit la durée de suivi (SIR=1,05 pour 5 années et SMR=1,09 pour 11 années).

Tableau 10.X : Bilan du suivi de la cohorte AHS en termes de mortalité et d'incidence

Référence	Incidence/mortalité Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Populations exposées	Résultats
Blair et coll., 2005	Mortalité sur 5 années Agriculteurs (n=52 393) 1 558 décès, 514 par cancers dont 13 par mélanomes Conjoints (n=32 345) 497 décès, 239 par cancers dont 2 par mélanomes	Âge, année du décès, État, ethnie et genre	Agriculteurs Conjoints	SMR=0,7 SMR=0,4
Waggoner et coll., 2011	Mortalité sur 13 années Agriculteurs et applicateurs (n=57 310) 4 880 décès, 1 624 par cancers dont 38 par mélanomes Conjoints (n=32 346) 1 539 décès, 665 par cancers dont 10 par mélanomes	Âge, année du décès, État, ethnie et genre	Tous applicateurs Tous applicateurs Conjoints Conjoints	SMR=0,76 rSMR=1,42* SMR=0,75 rSMR=1,44
Alavanja et coll., 2005	Incidence sur 5 années Agriculteurs : 2 587 cancers dont 100 mélanomes Applicateurs : 132 cancers dont 7 mélanomes Conjoints : 1 112 cancers dont 67 mélanomes	Âge, État, ethnie et genre	Agriculteurs Applicateurs Conjoints	SIR=0,95 SIR=1,05 SIR=1,64*
Koutros et coll., 2010	Incidence sur 11 années Agriculteurs : 4 316 cancers dont 173 mélanomes Applicateurs : 219 cancers dont 13 mélanomes Conjoints : 1 896 cancers dont 92 mélanomes	Âge, État, ethnie et genre	Agriculteurs Agriculteurs Applicateurs Conjoints Conjoints	SIR=0,89 rSIR ^a =1,05 SIR=1,09 SIR=1,17 rSIR^b=1,64*

* p<0,05 ; ^a rSMR : SMR d'une cause donnée rapportée au SMR pour toutes les autres causes ; ^b rSIR : SIR d'une localisation tumorale rapportée au SIR de toutes les autres localisations ; Agriculteurs = agriculteurs applicateurs de pesticides ; Applicateurs : applicateurs professionnels de pesticides ; Conjoints : conjoints des agriculteurs applicateurs de pesticides

En résumé, dans la cohorte AHS, un excès significatif de décès par mélanome est observé chez les applicateurs, qu'ils soient agriculteurs ou professionnels et un excès de même ordre non significatif chez les conjoints. Aucun excès de risque significatif de mélanome (incidence) n'est mis en évidence chez les agriculteurs et applicateurs mais un excès significatif de risque est observé chez les conjoints.

Bilan des études de cohortes

La figure 10.1 présente le bilan des études de cohortes s'appuyant sur des données de mortalité (14 études chez des agriculteurs et 10 études chez des applicateurs de pesticides). Les 14 études portant sur des agriculteurs ont été publiées entre 1949 et 2012 et 8 étaient incluses dans la méta-analyse d'Acquavella. Les valeurs de risque étaient supérieures à 1 pour 9 études variant de 1,1 à 2,3 dont 3 de façon significative pour les agriculteurs (Burmeister et coll., 1981 ; Cerhan et coll., 1998) ou au moins une catégorie de personnes exposées (Lee et coll., 2002) ; trois études présentaient des risques très proches de la valeur 1 (dont la cohorte prospective Agrican recueillant directement des données auprès des personnes suivies ; Levêque-Morlais et coll., 2012) et une seule étude rapportait une diminution du risque importante mais non significative (SMR=0,22 ; 1 cas observé). Dix études publiées de 1994 à 2011 concernaient des applicateurs de pesticides, aucune n'était incluse dans la méta-analyse d'Acquavella et deux publications rapportaient les données obtenues dans la cohorte prospective AHS (recueillant directement des données auprès des agriculteurs applicateurs suivis ; Blair et coll., 2005 et Waggoner et coll., 2011). La moitié des études montraient un excès de risque dont deux de façon significative (Swanen et coll., 2004 ; Van Amelsvoort et coll., 2009), aucune étude ne rapportait une diminution du risque significative.

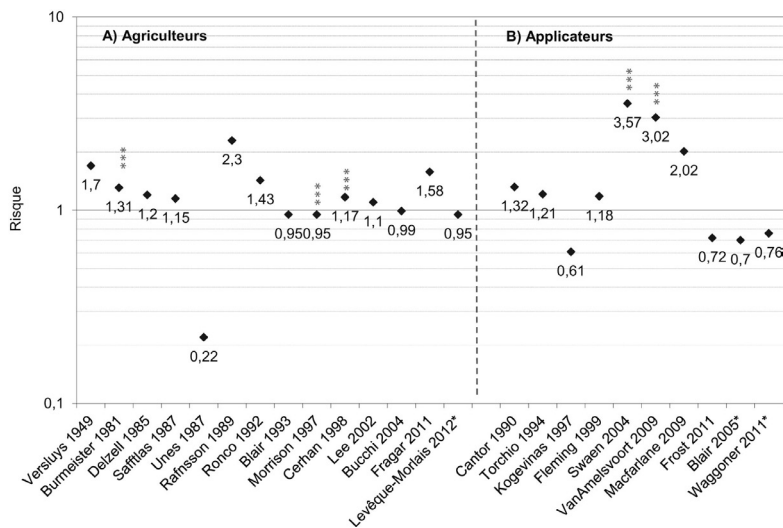


Figure 10.1 : Bilan des études de cohorte portant sur la mortalité par mélanomes cutanés menées auprès de populations agricoles masculines : A) Agriculteurs essentiellement, n=14 ; B) Applicateurs de pesticides, n=10.

* Données issues de cohortes prospectives (AHS pour Blair et coll., 2005 et Waggoner et coll., 2011 et Agrican pour Levêque-Morlais et coll., 2012) avec questionnaires spécifiques
 *** Résultats significatifs

La figure 10.2 présente ainsi le bilan des études de cohortes s'appuyant sur des données d'incidence (12 études chez des agriculteurs et 8 études chez des applicateurs de pesticides). Les 12 études portant sur des agriculteurs ont été publiées entre 1987 et 2009 et 4 étaient incluses dans la méta-analyse d'Acquavella. Les valeurs de risque étaient supérieures à 1 pour 6 études variant de 1,02 à 2,86 dont 3 de façon significative pour les agriculteurs (Pukkala et coll., 1997 ; Bouchardy et coll., 2002) ou les vétérinaires (Travier et coll., 2003) et six études rapportaient une diminution du risque dont 3 de façon significative (Linet et coll., 1995 ; Hansen et coll., 2007 ; Pukkala et coll., 2009). Huit études publiées de 1989 à 2011 concernaient des applicateurs de pesticides, aucune n'était incluse dans la méta-analyse d'Acquavella et deux publications rapportaient les données obtenues dans la cohorte prospective AHS (recueillant directement des données auprès des agriculteurs applicateurs suivis ; Alavanja et coll., 2005 et Koutros et coll., 2010). La moitié des études montraient un excès de risque dont trois de façon significative (Corrao et coll., 1989 ; Akhtar et coll., 2004 ; Macfarlane et coll., 2009), aucune étude ne rapportait une diminution de risque significative.

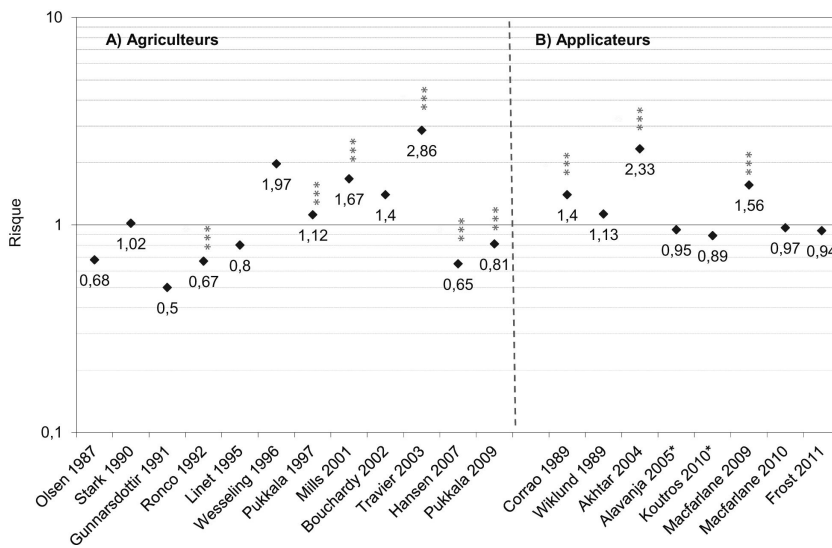


Figure 10.2 : Bilan des études de cohorte portant sur l'incidence de mélanomes cutanés menées auprès de populations agricoles masculines : A) Agriculteurs essentiellement, n=12 et B) Applicateurs de pesticides, n=8

* Données issues de cohortes prospectives AHS

*** Résultats significatifs

Exposition à des familles chimiques ou substances actives de pesticides

Les résultats par familles chimiques sont uniquement issus de l'étude de cohorte AHS. La mesure de l'exposition à des pesticides spécifiques au sein de la cohorte AHS a suivi plusieurs approches s'appuyant sur trois sources de données. La première source comprenait le questionnaire d'inclusion proposé à tous les applicateurs lors de l'inclusion et fournissait deux listes de pesticides : l'une de 22 pesticides pour lesquels étaient recueillis l'utilisation dans la vie mais aussi le nombre de jours d'utilisation et une deuxième liste de 28 pesticides pour lesquels seule l'utilisation dans la vie était recueillie. La deuxième source d'information était le questionnaire à compléter au domicile (effectivement complété par environ 40 % des agriculteurs inclus) dans lequel le nombre de jours d'utilisation des 28 pesticides était recueilli. Enfin, un algorithme (Dosemeci et coll., 2002) prenant essentiellement en compte le type d'équipement de protection individuelle était utilisé. Ainsi, trois indicateurs d'exposition aux pesticides pouvaient être confrontés au développement de mélanomes : l'utilisation dans la vie, le nombre cumulé de jours d'utilisation dans la vie et le nombre cumulé pondéré par l'algorithme.

Le lien entre l'utilisation de pesticides et le risque de mélanomes cutanés a été analysé au sein de l'AHS de deux façons : soit par une analyse cas-témoins nichée (Dennis et coll., 2008 et 2010), soit en partant de l'exposition à un pesticide donné en étudiant le risque associé à différents cancers dont les mélanomes cutanés.

L'analyse conduite par Dennis (Dennis et coll., 2010) portait sur les cas incidents survenus entre l'inclusion et fin décembre 2005 chez les applicateurs de la cohorte (agriculteurs et applicateurs professionnels). Au total, 271 cas incidents ont été identifiés dont 150 parmi ceux ayant complété le questionnaire complémentaire d'inclusion. Les analyses, ajustées sur différents facteurs de risque établis de mélanome identifiés dans des analyses préalables (Dennis et coll., 2008 ; sensibilité aux UV, couleur des cheveux et l'IMC à l'âge de 20 ans, données disponibles uniquement dans le questionnaire complémentaire d'inclusion), ont porté sur le lien entre l'utilisation dans la vie de chacun des pesticides ainsi qu'avec le nombre de jours d'utilisation sur la vie (analysé en 3 modalités : aucune utilisation et plus ou moins la médiane) et le développement de mélanome. Parmi les 50 pesticides (18 herbicides, 22 insecticides, 6 fongicides et 4 fumigants, voir liste en annexe 3), une relation dose-effet significative a été observée pour 4 d'entre eux : 2 des 6 fongicides (bénomyl : OR=2,8 pour plus de 133 jours d'utilisation ; manèbe ou mancozèbe : OR=2,4 pour plus de 63 jours d'utilisation), 2 des 22 insecticides (carbaryl : OR=1,7 pour plus de 56 jours d'utilisation et parathion : OR=2,4 pour plus de 56 jours d'utilisation) et aucun herbicide. Parmi les pesticides cités spontanément en dehors de la liste des 50 molécules, environ 3 à 4 % des membres de la cohorte

avaient déclaré avoir utilisé des dérivés de l'arsenic dont une partie importante sous forme d'arséniates de plomb appliqués sur cultures. Un excès significatif de risque de mélanome était retrouvé (OR=2,1), excès qui disparaissait après ajustement sur l'âge (OR=1,2). Des analyses du risque de mélanome associé à chacun des 4 pesticides mais stratifiées sur l'utilisation de dérivés de l'arsenic ont montré une interaction significative pour 3 d'entre eux (parathion, manèbe-mancozèbe et bénomyl). Ceci signifie que l'excès de risque n'existe que si les personnes avaient aussi déclaré une exposition aux arsenics de plomb, ce qui serait en faveur d'un effet synergique entre ces expositions. Mais ces résultats s'appuient sur des effectifs limités qui ne permettent pas de regarder un effet dose.

Des résultats sur le risque de mélanomes cutanés étaient publiés pour 11 des 22 pesticides pour lesquels des informations quantitatives sur leur utilisation étaient disponibles pour l'ensemble des agriculteurs de la cohorte (tableau 10.XI). Il s'agissait de 6 des 10 herbicides, de 4 des 8 insecticides et d'un des 2 fumigants. Aucun des 2 fongicides n'a fait l'objet d'une publication sur les mélanomes cutanés. Les pesticides analysés ici étaient utilisés par une grande proportion des agriculteurs de la cohorte (15 % à 80 % d'utilisateurs). Aucun excès significatif n'a été détecté pour ces 11 pesticides même si le risque était augmenté pour les herbicides alachlore (RR=1,59 ; Lee et coll., 2004a), atrazine (RR=1,05 ; Rusiecki et coll., 2004) et imazéthapyr (RR=1,08 ; Koutros et coll., 2009) et pour les insecticides organophosphorés chlorpyrifos (RR=1,11 ; Lee et coll., 2004b) et fonofos (RR=1,17 ; Mahajan et coll., 2006). Au contraire, une diminution significative du risque a été détecté pour les insecticides pyréthrinoïdes utilisés sur animaux et/ou cultures (RR=0,25 ; Rusiecki et coll., 2009) et pour le fumigant bromure de méthyle (RR=0,36 ; Barry et coll., 2012). Selon les pesticides concernés, la mesure de l'exposition était binaire chez les exposés (\pm la médiane de l'indicateur) pour l'herbicide alachlore et l'insecticide chlorpyrifos mais dans la plupart des cas, un effet dose était recherché avec l'exposition analysée en terciles (ou quelquefois en quartiles) de la distribution du nombre de jours cumulés d'utilisation sur la vie et/ou de ce nombre de jours pondéré par l'algorithme de Dosemeci (Dosemeci et coll., 2002). La catégorie de référence était le plus souvent composée des membres de la cohorte non exposés au pesticide considéré mais des analyses étaient également régulièrement conduites avec les plus faiblement exposés comme catégorie de référence. Cette stratégie permettrait d'éviter que la catégorie de référence soit trop différente des individus exposés sur d'autres paramètres que l'exposition considérée. Le nombre de cas incidents chez les personnes exposées était relativement conséquent dans la plupart des analyses : entre 30 et 40 cas. Les applicateurs professionnels et les femmes agricultrices étaient parfois exclus des analyses (De Ross et coll., 2005 ; Koutros et coll., 2009 ; Mahajan et coll., 2006 ; Samanic et coll., 2006 ; Van Bommel et coll., 2008) en général car le nombre de cas exposés pour ces catégories était faible. Les variables de confusion prises en compte dans les modèles finaux n'incluaient

jamais les déterminants associés aux effets des UV car ils ne modifiaient pas de façon significative l'effet de l'exposition aux pesticides considérés.

Concernant les 28 pesticides pour lesquels les informations n'étaient disponibles que pour les agriculteurs ayant complété un questionnaire complémentaire (environ 40 % des agriculteurs de la cohorte), des résultats sur l'association avec les mélanomes cutanés ont été publiés pour 4 des 8 herbicides, pour 11 des 13 insecticides mais pour aucun des fongicides ou des fumigants (tableau 10.XII). Un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de l'insecticide carbaryl (RR=4,11 pour un nombre de jours cumulés sur la vie supérieur à 175) avec un effet-dose à la limite de la significativité quand la catégorie de référence était les non utilisateurs de cet insecticide. En revanche, aucun excès de risque significatif n'était observé pour ce même pesticide avec l'indice cumulé pondéré par l'algorithme (Mahajan et coll., 2007). Alors qu'aucun excès significatif de risque de mélanome n'était associé à l'utilisation des insecticides organochlorés dans leur globalité, un excès significatif de risque était retrouvé pour le toxaphène (RR=2,9 pour les utilisateurs de plus de 25 jours sur la vie). De plus, une relation dose-effet significative était retrouvée avec le nombre de jours d'utilisation cumulé sur la vie (Purdue et coll., 2007). Aucune association significative n'était retrouvée ni pour les herbicides butylate (Lynch et coll., 2009), paraquat (Park et coll., 2009) ou pendiméthaline (Hou et coll., 2006) ni pour les insecticides organophosphorés diazinon (Beane Freeman et coll., 2005) ou malathion (Bonner et coll., 2007). Les femmes agricultrices étaient exclues des analyses dans l'étude du diazinon (Beane Freeman et coll., 2005) car le nombre de cas exposés pour celles-ci était faible.

L'étude de Van Amelsvoort et coll. (2009) a été menée chez les employés, ayant travaillé au moins une année, entre 1954 et 1970, sur un site de fabrication/conditionnement hollandais des insecticides organochlorés aldrine et dieldrine (tableau 10.VII). Trois décès par cancers cutanés sont survenus chez les opérateurs (emploi qui présentait les niveaux d'imprégnation les plus importants) conduisant à un excès significatif de décès (SMR=5,76).

En résumé, d'après l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte AHS (cas incidents survenus chez les applicateurs/agriculteurs et applicateurs professionnels), une relation dose-effet significative a été observée pour 4 substances actives (sur les 50 explorées) : bénomyl, manèbe ou mancozèbe, carbaryl, parathion. Des analyses du risque de mélanome associé à chacun des 4 pesticides mais stratifiées sur l'utilisation de dérivés de l'arsenic ont montré une interaction significative pour 3 d'entre eux (parathion, manèbe-mancozèbe et bénomyl). Chez les agriculteurs, un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de carbaryl avec un effet-dose à la limite de la significativité et le toxaphène avec une relation dose-effet significative.

En conclusion, une cinquantaine d'études (dont l'AHS) ont été identifiées sur le risque de mélanomes cutanés associé aux activités agricoles et/ou à l'usage de pesticides. La méta-analyse la moins ancienne (1998) ne signale pas d'excès de risque chez les agriculteurs par rapport à la population générale pour le mélanome. Cependant, l'analyse stratifiée séparant les études cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque non significative. Par ailleurs une revue de littérature publiée en 2008 montrait que 8 des 10 études sélectionnées présentaient un excès de risque significatif de mélanomes cutanés pour les populations exposées aux pesticides. Dans la cohorte AHS, un excès significatif de décès par mélanome est observé chez les applicateurs et un excès de même ordre non significatif chez les conjoints. Aucun excès de risque significatif (incidence) de mélanome n'est mis en évidence chez les agriculteurs et applicateurs mais un excès significatif de risque est observé chez les conjoints.

Le bilan de l'ensemble des études de cohortes (incluses dans la méta-analyse, la revue et les autres études publiées ultérieurement) est le suivant. Concernant les études sur la mortalité, trois études (sur 14) rapportent des excès significatifs de décès par mélanome pour les agriculteurs dans deux études ou au moins pour une catégorie de personnes exposées. Deux études (sur 10) chez les applicateurs montrent un excès significatif de risque. Aucune étude ne rapportait une diminution significative du risque. Concernant les études sur l'incidence, trois études (sur 12) rapportent des excès de risque significatifs et 4 études rapportent une diminution significative de risque chez les agriculteurs. Chez les applicateurs, trois études (sur 8) présentent des excès de risque significatifs. Aucune étude ne rapporte une diminution significative du risque.

D'après les données de la cohorte AHS, une relation dose-effet significative a été observée pour 4 substances actives (sur les 50 explorées) : bénomyl, manèbe ou mancozèbe, carbaryl, parathion. Une interaction significative avec des dérivés de l'arsenic a été montrée pour le parathion, le manèbe-mancozèbe et le bénomyl. Chez les agriculteurs, un excès de risque significatif était constaté pour les plus forts utilisateurs de carbaryl avec un effet-dose à la limite de la significativité et le toxaphène avec une relation dose-effet significative.

BIBLIOGRAPHIE

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

AKHTAR FZ, GARABRANT DH, KETCHUM NS, MICHALEK JE. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 123-136

ALAVANJA, M. C., SANDLER, D. P., MCMASTER, S. B., ZAHM, S. H., MCDONNELL, C. J., LYNCH, C. F., PENNYBACKER, M., ROTHMAN, N., DOSEMECI, M., BOND, A. E., BLAIR, A. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369

- 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
- BARRY KH., KOUTROS S, LUBIN JH, COBLE JB, BARONE-ADESI F et coll. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2012, **23** : 807-818
- BEANE-FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP, et coll. Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study Cohort Exposed to Diazinon. *Am J Epidemiology* 2005, **162** : 1070-1079
- 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, **119** : 1253-1259
- BLAIR A, HOAR ZAHM S, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215
- BLAIR A, DOSEMEDI M, HEINEMAN EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 729-742
- BLAIR A, SANDLER DP, TARONE R, LUBIN J, THOMAS K, et coll. Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann Epidemiol* 2005, **15** : 279-285
- 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 Epidemiology* 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
- BOUCHARDY C, SCHÜLER G, MINDER C, HOTZ P, BOUSQUET A et coll. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men--a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002, **28** : 1-8
- BROWNSON RC, REIF JS, CHANG JC, DAVIS JR. Cancer risks among Missouri farmers. *Cancer* 1989, **64** : 2381-2386
- BUCCHI 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
- BURMEISTER LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-78. *J Natl Cancer Inst* 1981, **66** : 461-464
- CANTOR KP, BOOZE CF JR. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 295-302
- CERHAN JR, CANTOR KP, WILLIAMSON K, LYNCH CF, TORNER JC, BURMEISTER LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control* 1998, **9** : 311-319
- CORRAO G, CALLERI M, CARLE F, RUSSO R, BOSIA S, PICCIONI P. Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 203-209

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

DELZELL E, GRUFFERMAN S. Mortality among white and nonwhite farmers in North Carolina, 1976-1978. *Am J Epidemiol* 1985, **121**(3) : 391-402

DENNIS LK, LOWE JB, LYNCH CF, ALAVANJA MC. Cutaneous melanoma and obesity in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2008, **18** : 214-221

DENNIS LK, LYNCH CF, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2010, **118** : 812-817

DOSEMECI M, ALAVANJA MCR, ROWLAND AS, MAGE D, ZAHM SH et coll. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 2002, **46** : 245-260

EL GHISSASSI F, BAAN R, STRAIF K, GROSSE Y, SECRETAN B, et coll. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens – part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009, **10** : 751-752

ERDEI E, TORRES SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010, **10** : 1811-1823

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

FERREIRA JJ, NEUTEL D, MESTRE T COELHO M, ROSA MM et coll. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, **25** : 139-148

FINCHAM SM, HANSON J, BERKEL J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992, **69** : 1276-1285

FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLPH M, HAMILTON K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 14-21

FORASTIERE F, QUERCIA A, MICELI M et coll. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health*. 1993, **19**(6) : 382-389

FORTES C, DE VRIES E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. *Int J Dermatol* 2008, **47** : 319-328

FRAGAR L, DEPCZYNSKI J, LOWER T. Mortality patterns of Australian male farmers and farm managers. *Aust J Rural Health* 2011, **19** : 179-184

FRANCESCHI S, BARBONE F, BIDOLI E GUARNERI S, SERRAINO D, et coll. Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1993, **53** : 740-745

FROST G, BROWN T, HARDING AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 2011, **61** : 303-310

GREEN A, MCCREDIE M, MACKIE R, GILES G, YOUNG P, et coll. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 21-25

- GUNNARSDOTTIR H, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic farmers 1977-1987. *Scand J Soc Med* 1991, **19**(3) : 170-173
- HANSEN ES, HASLE H, LANDER F. A cohort study on cancer incidence among Danish gardeners. *Am J Ind Med* 1992, **21** : 651-660
- HANSEN ES, LANDER F, LAURITSEN JM. Time trends in cancer risk and pesticide exposure, a long-term follow-up of Danish gardeners. *Scand J Work Environ Health* 2007, **33** : 465-469
- HICKS N, ZACK M, CALDWELL GG, MCKINLEY TW. Life-style factors among patients with melanoma. *South Med J* 1985, **78** : 903-908
- HOU L, LEE WJ, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, BLAIR A et coll. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology* 2006, **17** : 1-6
- IARC. Solar and Ultraviolet Radiation, 1992, Vol 55 : 1-316
- INCA 2010. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France, Novembre 2010
- INCA 2011. La situation du Cancer en France en 2010, Mars 2011
- 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/>)
- KELLER JE, HOWE HL. Case-control studies of cancer in Illinois farmers using data from the Illinois State Cancer Registry and the U.S. Census of Agriculture. *Eur J Cancer* 1994, **30** : 469-473
- KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075
- KOUTROS S, LYNCH CF, MA X LEE WJ, HOPPIN JA, et coll. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009, **124** : 1206-1212
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH SANDLER DP, HOPPIN JA. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010, **52** : 1098-1105
- LEE E, BURNETT CA, LALICH N, CAMERON LL, SESTITO JP. Proportionate mortality of crop and livestock farmers in the United States, 1984-1993. *Am J Ind Med* 2002, **42** : 410-420
- 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* 2004a, **159** : 373-380
- 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
- LEVEQUE-MORLAIS N, TUAL S, CLIN B, ADJEMIAN A, BALDI I, LEBAILLY P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrolment and causes of death for the 2005-2009 period. Soumis pour publication

LINET MS, MALKER HS, CHOW WH MCLAUGHLIN JK, WEINER JA et coll. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 1127-1135

LIU R, GAO X, LU Y, CHEN H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011, **76** : 2002-2009

LYNCH SM, MAHAJAN R, BEANE 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

MACFARLANE E, BENKE G, DEL MA, SIM MR. Cancer incidence and mortality in a historical cohort of Australian pest control workers. *Occup Environ Med* 2009, **66** : 818-823

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

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA et coll. Fonofos Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1838-1842

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

MILLS PK, KWONG S. Cancer incidence in the United Farmworkers of America (UFW), 1987-1997. *Am J Ind Med* 2001, **40** : 596-603

MORRISON HI, KREWSKI D, RIEDEL D, BARTLETT S, SEMENCIW RM. Cancer risks from occupational exposure to agricultural chemicals in male Canadian farm operators. *J Epidemiol Biostat* 1997, **2** : 105-120

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 JH, JENSEN OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health*. 1987, **13** : 1-91

OLSEN CM, CARROLL HJ, WHITEMAN DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, **19** : 65-73

PARK SK, KANG D, BEANE-FREEMAN L, BLAIR A, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study. *Int J Occup Environ Health* 2009, **15** : 274-281

PARKIN DM, MESHER D, SASIENI P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011, **105 (Suppl 2)** : S66-S69

PÉREZ-GÓMEZ B, ARAGONÉS N, GUSTAVSSON P, PLATO N, LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M. Cutaneous melanoma in Swedish women: Occupational risks by anatomic site. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 270-281

PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33

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

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

RAFNSSON V, GUNNARSDOTTIR H. Mortality among farmers in Iceland. *Int J Epidemiol* 1989, **18**(1) : 146-151

REIF J, PEARCE N, FRASER J. Cancer risks in New Zealand farmers. *Int J Epidemiol* 1989, **18** : 768-774

RONCO G, COSTA G, LYNGE E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 220-225

RUSIECKI JA, DE ROOS A, 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, 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

SAFTLAS AF, BLAIR A, CANTOR KP, HANRAHAN L, ANDERSON HA. Cancer and other causes of death among Wisconsin farmers. *Am J Ind Med* 1987, **11**(2) : 119-129

SAMANIC C, RUSIECKI J, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SETTIMI L, COMBA P, CARRIERI P, BOFFETTA P, MAGNANI C, et coll. Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 135-141

SETTIMI L, COMBA P, BOSIA S, CIAPINI C, DESIDERI E, et coll. Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* 2001, **14** : 339-347

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**(3) : 155-162

SWAEN GMH, VAN VLIET C, SLANGEN JJM, STURMANS F. Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 201-204

SWAEN GM, VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, MOHREN DC. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 293-295

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

TRAVIER N, GRIDLEY G, BLAIR A, DOSEMECI M, BOFFETTA P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 587-593

UNE H, SCHUMAN SH, CALDWELL ST, WHITLOCK NH. Agricultural life-style: a mortality study among male farmers in South Carolina, 1983-1984. *South Med J* 1987, **80**(9) : 1137-1140

VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, TSAI SP, DE JONG G, 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, VISVANATHANK, BEANE FREEMAN LE, COBLEJ, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. 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

VERSLUYS JJ. Cancer and occupation in the Netherlands. *Br J Cancer* 1949, **3** : 161-185

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

WIKLUND K, DICH J, HOLM LE, EKLUND G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 809-814

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 449-457

Tableau 10.VII : Bilan des études de cohortes historiques sur l'association entre la mortalité par mélanomes cutanés et expositions professionnelles agricoles

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Cantor et coll., 1990 États-Unis	Hommes blancs applicateurs aériens de pesticides (n=9 677) 85 décès par cancers dont 4 par cancers cutanés	Âge, catégorie d'emploi	Tous Nombre heures de vol	SMR=1,32
Torchio et coll., 1994 Italie	Hommes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=23 401) 770 décès par cancers dont 9 par mélanomes cutanés	Âge, région	Tous Région de labour (n=4) Région boisée (n=1) Région mixte (n=4)	SMR=1,21 SMR=1,07 SMR=1,21 SMR=2,50
Kogevinas et coll, 1997 12 pays	Personnes de l'industrie de fabrication d'herbicides phénoxy et/ou chlorophénols (n=21 863 dont 5 % de femmes) 1 127 décès par cancers (dont 44 décès chez les femmes) dont 9 mélanomes cutanés	Âge, pays	Tous exposés Contaminés par TCDD (5 cas) Non contaminés par TCDD (4 cas)	SMR=0,61 SMR=0,48 SMR=0,95
Morrison et coll., 1997 Canada	Hommes agriculteurs (n=326 256), 19 854 décès par cancers dont 180 par mélanomes	Âge	Agriculteurs Type d'activité Surfaces traitées	SMR=0,95
Cerhan et coll., 1998 ^a États-Unis, Iowa	Hommes blancs (n=88 090) certificats de décès dont 5552 chez des agriculteurs 80 décès/mélanome chez les agriculteurs	Âge ^e	Agriculteurs Agriculteurs <65 ans	PMR=1,17 PMR=1,60^b
Fleming et coll., 1999 États-Unis, Floride, 1999	Personnes autorisées à utiliser des pesticides d'usage restreint (n=33 658, 10 % de femmes) Hommes : 498 décès par cancers dont 15 par cancers cutanés Femmes : 34 décès par cancers (aucun par cancers cutanés)	Âge	Tous Agriculteurs (n=12) Applicateurs commerciaux (n=3)	SMR=1,18 SMR=1,17 SMR=1,19
Lee et coll., 2002 États-Unis, 26 États	Personnes dans le secteur agricole, 267 479 décès dont 45 679 par cancers et 582 décès par mélanomes cutanés	Âge, genre, ethnie	Cultures (n=459) Élevage de bovins (n=123) Éleveurs (<65 ans)	PMR=0,95 PMR=1,10 PMR=1,50^b
Bucchi et coll., 2004 Italie	Hommes (n=36 579) 3 684 décès par cancers (19 par mélanomes cutanés)	Âge, région	Tous Agriculteurs (n=14) Ouvriers agricoles	SMR=0,99 SMR=0,88 SMR=1,49

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Swaen et coll., 2004 Hollande	Licenciés pour utilisation d'herbicides (ZNA) (n=1 341) 5 cancers cutanés	Âge	Utilisation d'herbicides	SMR=3,57^b
Nanni et coll., 2005 Italie	Femmes (n=38 962) 2 397 décès par cancers (15 par mélanomes cutanés)	Âge, région	Toutes Agricultrices (n=12) Ouvrières agricoles	SMR=0,98 SMR=0,84 SMR=2,10
Van Amelsvoort et coll., 2009 Hollande	Hommes employés au moins 1 an dans une unité de production d'aldrine et de dieldrine (n=570) 82 décès par cancers dont 3 par cancers cutanés	Âge, exposition à l'aldrine	Tous Forte imprégnation Opérateurs (3 cas)	SMR=3,02 Pas de cas SMR=5,76^b
Macfarlane et coll., 2009 Australie	Hommes applicateurs de pesticides (n=1 813) 39 décès par cancers dont 4 par mélanomes	Âge	Hommes	SMR=2,02
Fragar et coll., 2011 Australie	Hommes agriculteurs (n= ?), 1 633 décès par cancers dont 86 par cancers cutanés	Âge	Hommes	SMR=1,58
Frost et coll., 2011 Grande-Bretagne	Personnes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=62 960, 94 % d'hommes) 599 décès par cancers dont 12 par mélanomes cutanés (aucun chez les femmes)	Âge	Hommes	SMR=0,72

^a Étude incluse dans la revue de Fortes et De Vries (2008) ; ^b p< 0,05 ; ^c Enquête sur un autre échantillon (tabagisme, alcool, alimentation...)

Tableau 10.VIII : Bilan des études de cohortes historiques sur l'association entre l'incidence de mélanomes cutanés et les expositions professionnelles agricoles

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Corrao et coll., 1989 ^a Italie	25 945 hommes agriculteurs ayant une licence pour traitements pesticides entre 1970 et 1974 (58 cancers cutanés) Cas identifiés par fichiers hôpitaux	Âge	Tous Forêts et labours	SIR=1,4* SIR=1,7*
Wiklund et coll., 1989 Suède	Personnes autorisées à utiliser des pesticides (n=20 245, 1 % de femmes) 558 cancers dont 28 mélanomes	Âge sexe	Applicateurs	SIR=1,13
Wiklund et Dich, 1994 Suède	Femmes suédoises (n=50 682) 4 474 cancers dont 127 mélanomes cutanés	Âge	Secteur agricole	SIR=0,90
Linnet et coll., 1995 ^a Suède	Hommes suédois 3 850 mélanomes identifiés (+ localisation anatomique) 513 cas dans secteur agricole, pêche	Âge région	Emploi d'après recensement général Toutes localisations Tête + cou	SIR=0,8* SIR=1,2*
Wesseling et coll., 1996 ^a Costa Rica	34 457 individus (10 mélanomes chez les hommes, moins de 5 chez les femmes)	Âge sexe	Salariés sans autre information	SIR=1,97
Pukkala et Notkola, 1997 ^a Finlande	Recensement agricole (1978) 330 cas chez hommes, 156 chez femmes (7 types de fermes)	Âge sexe région	Hommes Femmes Ferme > 18 ha	SIR=1,12* SIR=0,95 SIR=1,30
Mills et coll., 2001 États-Unis, Californie	Ouvriers agricoles d'origine hispanique (n=146 581) 1 001 cancers dont 9 par mélanomes cutanés	Âge sexe	Tous Hommes (n=7) Femmes (n=2)	SIR=1,39 SIR=1,67 SIR=0,92
Bouchardy et coll., 2002 Suisse	Données des registres de cancers Hommes 2 461 cancers dans le secteur agricole dont 60 mélanomes cutanés	Âge ^b	Toutes localisations Tête + cou Tronc	OR=1,4* OR=3,3* OR=0,9
Travrier et coll., 2003 ^a Suède	Hommes vétérinaires ou employés vétérinaires (n=1 178), 11 cas de mélanomes	Âge niveau économique	Toutes localisations Tronc	SIR=2,86* SIR=4,80*

Référence Pays	Population Effectifs (cas)	Facteurs de confusion	Expositions	Résultats
Akhtar et coll., 2004 ^a États-Unis	1 196 exposés 17 cas de mélanomes 1 785 non exposés 15 cas de mélanomes	Âge ethnie, grade	Agent orange au Vietnam Tous Blancs Contamination par dioxines ^c	SIR=2,33* SIR=2,57* RR=7,51^{bc}
Perez-Gomez et coll., 2005 Suède	Femmes en activité (n=1 101 669) 43 cas de mélanomes dans le secteur agricole	Âge, localisation anatomique	Agriculture (n=10) Horticulture (n=30) Forêt (n=3) Tronc (n=8) Membres inférieurs (n=12)	SIR=0,85 SIR=1,60* SIR=1,76 SIR=2,03* SIR=1,79*
Hansen et coll., 2007 Danemark	Hommes jardiniers (n=3 156) 521 cancers incidents dont 69 cancers cutanés	Âge	Tous Nés avant 1914 (n=28 cas) Nés 1915-1934 (n=36 cas) Nés après 1935 (n=5 cas)	SIR=0,65* SIR=0,93 SIR=0,61* SIR=0,28*
Pukkala et coll., 2009 Pays scandinaves	15 millions d'individus et 2,8 millions de cancers incidents dont 3 087 mélanomes cutanés chez les agriculteurs (900 chez les femmes)	Âge pays	Exposition professionnelle Hommes Femmes	SIR=0,81* SIR=0,89*
Macfarlane et coll., 2009 Australie	Hommes utilisateurs d'insecticides (n=1 813) ; suivi : 1983-2002 22 cas de mélanomes	Âge	Exposition professionnelle	SIR=1,56*
Macfarlane et coll., 2010 Australie	13 134 exposés aux pesticides recrutés pour une surveillance volontaire des effets de santé (12 050 hommes et 1 084 femmes) ; suivi : 1983-2002 122 cas de mélanomes	Âge	Exposition professionnelle	SIR=0,97
Frost et coll., 2011 Grande-Bretagne	Personnes possédant une licence d'utilisation de pesticides (n=62 960, 94 % d'hommes) 1 514 cancers chez les hommes dont 62 mélanomes cutanés (5 cas chez les femmes)	Âge	Hommes Femmes	SIR=0,94 SIR=1,06

* p< 0,05 ; ^a Étude incluse dans la revue de Fortes et De Vries (2008) ; ^b + ajustement sur situation maritale, période, type d'habitat, nationalité ; ^c ajusté sur âge, emploi, réaction au soleil et couleur des yeux

Tableau 10.XI : Lien entre l'utilisation de pesticides spécifiques et le risque de mélanome cutané au sein de l'AHS. Pesticides pour lesquels les index d'exposition étaient disponibles pour tous les agriculteurs à l'inclusion (n=57 311 agriculteurs)

Pesticides Référence	Fréquence d'utilisation ^a Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] ^b	Remarques
HERBICIDES				
Alachlore Lee et coll., 2004a	53 % 38 cas (58)	Référence : Non exposés	RR=1,59 [0,83-3,05] ^f	Exposition binaire ^g
Atrazine Rusiecki et coll., 2004	68 % 40 cas	NJUCV ^c Référence : Peu exposés ICV ^d	RR=1,05 [0,39-2,84] ^g	Exposition en quartiles ^g Pas d'effet dose (p=0,84)
	38 cas (52)	Référence : Peu exposés	RR=0,41 [0,14-1,20] ^g	Pas d'effet dose (p=0,36)
Atrazine Beane Freeman et coll., 2011	68 % 94 cas	NJUCV ^c Référence : Peu exposés ICV ^e	RR=1,15 [0,71-1,87] ^h	Exposition en quartiles ^g Pas d'effet dose (p=0,36)
	97 cas (132)	Référence : Peu exposés	RR=0,85 [0,51-1,42] ^h	Pas d'effet dose (p=0,33)
Dicamba Samanic et coll., 2006	52,5 % 40 cas	NJUCV ^c Référence : Non exposés	RR=0,83 [0,33-2,13] ⁱ	Pas d'effet dose (p=0,51)
	30 cas	Référence : Peu exposés ICV ^d	RR=0,93 [0,32-2,71] ⁱ	Pas d'effet dose (p=0,48)
	40 cas	Référence : Non exposés	RR=0,77 [0,28-2,07] ^j	Pas d'effet dose (p=0,60)
	30 cas (72/hommes)	Référence : Peu exposés	RR=1,00 [0,32-2,90] ^j	Pas d'effet dose (p=0,54) Exposition en terciles et le dernier divisé en 2 selon médiane ^g
EPTC Van Bommel et coll., 2008	20 % 22 cas	NJUCV ^c Référence : Non exposés	RR=0,79 [0,31-2,02] ^j	Exposition en terciles ^g Pas d'effet dose (p=0,92)
	16 cas	Référence : Peu exposés ICV ^d	Pas fourni	Pas d'effet dose (p=0,92)
	22 cas	Référence : Non exposés	RR=1,35 [0,71-2,55] ^j	Pas d'effet dose (p=0,35)
	17 cas (92/hommes)	Référence : Peu exposés	Pas fourni	Pas d'effet dose (p=0,35)

Pesticides Référence	Fréquence d'utilisation ^a Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] ^b	Remarques
Glyphosate De Roos et coll., 2005	75,5 % 34 cas	NJUCV ^c Référence : Peu exposés ICV ^d	RR=1,6 [0,8-3,0] ^k RR=0,9 [0,5-1,8] ^l	Exposition en terciles ^s Pas d'effet dose (p=0,77)
	33 cas (75)	Référence : Peu exposés	RR=0,7 [0,3-1,2] ^l	Pas d'effet dose (p=0,44)
Imazéthypyr Koutros et coll., 2009	42 % 44 cas (108)	ICV ^d Référence : Non exposés	RR=1,08 [0,49-2,37] ^m	Pas d'effet dose (p=0,58) Exposition en terciles et le dernier divisé en 2 selon médiane ^s
INSECTICIDES				
Chlorpyrifos Lee et coll., 2004b	20 % 17 cas 9 cas (78)	Référence : Non exposés	RR=1,11 [0,65-1,88] ⁿ	Exposition binaire ^s
	Fonofos Mahajan et coll., 2006	24 % 15 cas 15 cas (99)	ICV ^d Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,17 [0,48-2,83] ^p RR=0,88 [0,28-2,75] ^p
Pyréthroïdes Rusiecki et coll., 2009	37 % 43 cas 29 cas (120)	NJUCV ^c Référence : Non exposés ICV ^d	RR=0,79 [0,35-1,83] ^p	Exposition en terciles ^s Effet dose (p=0,02)
	Terbufos Bonner et coll., 2010	37 % 43 cas 29 cas (120)	ICV ^d Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=0,25 [0,06-1,00]^p RR=0,88 [0,46-1,68] ^q RR=0,86 [0,39-1,87] ^q
FUMIGANTS				
Méthyl-bromide Barry et coll., 2012	14,6 % 27 cas (188)	ICV ^d Référence : Non exposés	RR=0,36 [0,14-0,94]^r	Exposition en terciles ^s Pas d'effet dose (p=0,06)

^a Fréquence d'utilisation du pesticide considéré lors de l'inclusion dans la cohorte ; ^b Valeur de risque pour la classe d'exposition la plus élevée ; ^c NJUCV : Nombre de jours d'utilisation cumulés sur la vie ; ^d ICV : Index cumulé d'exposition sur la vie d'après Dosemeci et coll., 2002 ; ^e À partir de la version 2 de l'algorithme de Dosemeci (pondération modifiée du port de gants et d'un type de matériel de pulvérisation...) ; ^f Ajustement sur âge, genre, tabagisme, consommation d'alcool, niveau de formation, antécédent familial de cancer, année d'inclusion, État de résidence et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'alachlore (atrazine, cyanazine, métolachlore, trifluraline et 2,4-D) ; ^g Ajustement sur âge, genre, résidence dans

une ferme, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence et utilisation des 10 pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'atrazine (r entre 0,58 et 0,78 ; dicamba, cyanazine, alachlore, trifluraline, 2,4-D, chlorimuron-éthyl, métribuzine, butylate, phorate et heptachlor) ; ^h Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, État de résidence, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel), niveau de formation et utilisation des pesticides les plus corrélés à l'utilisation d'atrazine (dicamba, cyanazine, métolachlore, trifluraline et 2,4-D) ; ⁱ Ajustement sur âge, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence, niveau de formation et nombre total de journées d'utilisation de pesticides ; ^j Ajustement sur âge, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence, ethnie, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel) et nombre total de journées d'utilisation de pesticides ; ^k Effet de l'utilisation de glyphosate sans notion quantitative et ajusté sur âge et habitudes de vie ; ^l Ajustement sur âge, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer et État de résidence ; ^m Ajustement sur âge, ethnie, antécédent familial de cancer et année d'inclusion ; ⁿ Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de chlorpyrifos (r > 0,4 ; alachlore, fonofos, carbofuran et trifluraline) ; ^o Ajustement sur âge, tabagisme, État de résidence et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de fonofos (r entre 0,43 et 0,50 ; trichlorofon, carbofuran, imazéthapyr et EPTC) ; ^p Ajustement sur âge, genre, ethnie, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence et année d'inclusion ; ^q Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation de 2,4-D, atrazine, fonofos, carbofuran et phorate ; ^r Ajustement sur âge, genre, ethnie, consommation d'alcool, tabagisme, État de résidence, type d'applicateur (agriculteur ou professionnel), niveau de formation, antécédent familial de cancer, année d'inclusion et utilisation des pesticides les plus corrélés à l'utilisation de méthyl-bromide (métalaxyl, éthylène-dibromide, carbaryl, aldicarbe et manèbe/mancozèbe) ; ^s Exposition en x catégories chez les exposés

Tableau 10.XII : Lien entre l'utilisation de pesticides spécifiques et le risque de mélanome cutané au sein de l'AHS. Pesticides pour lesquels les index d'exposition étaient disponibles uniquement pour les agriculteurs ayant également complété l'auto-questionnaire complémentaire d'inclusion (environ 40 % des applicateurs inclus)

Pesticide Référence	Fréquence d'utilisation ¹ Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] ²	Remarques
HERBICIDES				
Butylate Lynch et coll., 2009	27 % 17 cas 8 cas	NJUCV ³ Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV ⁴	RR=1,75 [0,81-3,78] ⁵ RR=1,51 [0,58-3,92] ⁵	Exposition en 2 catégories ¹² Pas d'effet dose (p=0,16)
	17 cas 6 cas (51)	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,19 [0,50-2,85] ⁵ RR=0,80 [0,29-2,16] ⁵	Pas d'effet dose (p=0,69)
Paraquat Park et coll., 2009	22 % 12 cas 7 cas	NJUCV ³ Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV ⁴	RR=1,60 [0,69-3,67] ⁶ RR=2,05 [0,63-6,62] ⁶	Exposition en 2 catégories ¹² Pas d'effet dose (p=0,49)
	12 cas 4 cas (111 dont 68 chez ceux avec THQr ¹³)	Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,03 [0,36-2,95] ⁶ RR=0,88 [0,26-3,02] ⁶	Pas d'effet dose (p=0,88)
Pendiméthaline Hou et coll., 2006	37 % 19 cas 10 cas (50)	NJUCV ³ Référence : Non exposés Référence : Peu exposés	RR=1,3 [0,4-3,8] ⁷ RR=0,9 [0,2-3,2] ⁷	Exposition en tertiles ¹² Pas d'effet dose (p=0,80) Pas d'effet dose (p=0,77)
INSECTICIDES				
Carbaryl Mahajan et coll., 2007	41 % 37 cas 22 cas	NJUCV ³ Référence : Non exposés Référence : Peu exposés ICV ⁴	RR=4,11 [1,33-12,75]⁸ RR=1,61 [0,51-5,10] ⁸	Exposition en quartiles ¹² Pas d'effet dose (p=0,07) Pas d'effet dose (p=0,26)
	37 cas (56)	Référence : Non exposés	RR=1,54 [0,61-3,86] ⁸	Pas d'effet dose (p=0,92)

Pesticide Référence	Fréquence d'utilisation ¹ Nombre de cas exposés (nombre de cas incidents)	Indicateur d'exposition Groupe de référence	Risque [IC 95 %] ²	Remarques
Diazinon Beane Freeman et coll., 2005	21,5 %	NJUCV ³		Exposition en terciles ¹²
	11 cas	Référence : Non exposés	RR=0,71 [0,16-3,04] ⁹	Pas d'effet dose (p=0,59)
	4 cas	Référence : Peu exposés	RR=0,30 [0,06-1,62] ⁹	Pas d'effet dose (p=0,21)
		ICV ⁴		
Malathion Bonner et coll., 2007	62 %	NJUCV ³		Exposition en terciles ¹²
	31 cas	Référence : Non exposés	RR=0,48 [0,17-1,30] ¹⁰	Pas d'effet dose (p=0,09)
	16 cas	Référence : Peu exposés	RR=0,39 [0,14-1,03] ¹⁰	Pas d'effet dose (p=0,08)
		ICV ⁴		
Toxaphène Purdue et coll., 2007	48 %	NJUCV ³ tous organochlorés		Exposition en 2 catégories ¹²
	25 cas	Référence : Non exposés	RR=1,3 [0,5-3,1] ¹¹	Pas d'effet dose (p=0,37)
		ICV ⁴ tous organochlorés		
		Référence : Non exposés	RR=1,0 [0,4-2,5] ¹¹	Pas d'effet dose (p=0,88)
	13 %	NJUCV ³ Toxaphène		
	8 cas	Référence : Non exposés	RR=2,9 [1,1-8,1]¹¹	Effet dose (p=0,03)
		ICV ⁴ Toxaphène		
	8 cas	Référence : Non exposés	RR=1,8 [0,7-5,1] ¹¹	Pas d'effet dose (p=0,24)

1 : Fréquence d'utilisation du pesticide considéré lors de l'inclusion dans la cohorte ; 2 : Valeur de risque pour la classe d'exposition la plus élevée ; 3 : NJUCV : Nombre de jours d'utilisation cumulés sur la vie ; 4 : Index cumulé d'exposition sur la vie d'après Dosemeci et coll., 2002 ; 5 : Ajustement sur âge, genre, tabagisme, niveau de formation et antécédent familial de cancer ; 6 : Ajustement sur âge, genre, ethnie, niveau de formation, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, état de résidence et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de paraquat (métribuzin, pendiméthaline, 2,4,5 TP, butylate et dieldrine) ; 7 : Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation des 5 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de pendiméthaline (ziram, r=0,97 ; dieldrin, r=0,92 ; butylate, r=0,70 ; chlorimuron-éthyl, r=0,71 et métribuzin, r=0,78) ; 8 : Ajustement sur âge, genre, tabagisme, État de résidence et utilisation des 4 pesticides les plus corrélés à l'utilisation de carbaryl (diazinon, chlordane, malathion et dieldrine) ; 9 : Ajustement sur âge, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence et nombre de jours d'utilisation de pesticides ; 10 Ajustement sur âge, genre, consommation d'alcool, tabagisme, niveau de formation, antécédent familial de cancer, État de résidence, année d'inclusion et utilisation de carbaryl et parathion ; 11 : Ajustement sur âge, genre, niveau de formation, consommation d'alcool, tabagisme, antécédent familial de cancer, État de résidence et nombre de jours d'utilisation de pesticides ; 12 : Exposition en x catégories chez les exposés ; 13 THQr : *Take Home Questionnaire* (auto-questionnaire distribué à l'inclusion complété par environ 40 % des agriculteurs recrutés)