

---

# Cancer du poumon

*Danièle Luce*

*Irset, Inserm UMR-S 1085, Pointe-à-Pitre*

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde (Bray et coll., 2018). En France, en 2018, les taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000 étaient de 50,5 chez les hommes et de 23,2 chez les femmes (Defossez et coll., 2019). Avec 46 363 nouveaux cas par an, dont 67 % chez les hommes, le cancer du poumon est par ordre de fréquence le deuxième cancer chez les hommes et le troisième chez les femmes. Le pronostic est péjoratif, avec une survie nette standardisée à 5 ans de l'ordre de 15 % (Cowppli-Bony et coll., 2016). Les principaux types histologiques sont les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les cancers à petites cellules, qui représentent en France environ 53 %, 19 % et 11 % des cancers broncho-pulmonaires respectivement.

Le tabac est le facteur de risque majeur, et la proportion de cas de cancer du poumon attribuables au tabac dans les pays occidentaux est de l'ordre de 90 % (IARC, 2004). De nombreux autres cancérrogènes pulmonaires ont cependant été identifiés, souvent présents en milieu de travail, comme l'amiante, la silice cristalline, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les gaz d'échappement diesel, les fumées de soudage, les composés du nickel et du chrome (Delva et coll., 2017). La pollution atmosphérique est également reconnue comme une cause de cancer du poumon (IARC, 2016). Concernant les pesticides, l'arsenic et ses composés inorganiques sont classés par le Circ comme cancérrogènes pulmonaires certains. L'application et la pulvérisation d'insecticides non arsenicaux (IARC, 1991) et le diazinon (IARC, 2017) sont classés comme des cancérrogènes probables, avec pour organe cible le poumon.

Depuis les années 90, l'incidence est globalement stable en France chez les hommes et en augmentation chez les femmes. Ces tendances temporelles sont majoritairement liées à l'évolution de la consommation de tabac. L'apparente stabilité de l'incidence chez les hommes masque cependant des évolutions différentes des principaux types histologiques, avec une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes et une baisse de l'incidence des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à petites cellules. Cette augmentation de l'incidence des adénocarcinomes est observée dans la plupart des pays, et

pourrait refléter des changements dans le type et la composition des cigarettes (Lortet-Tieulent et coll., 2014). D'autres facteurs pourraient être impliqués, mais peu d'études ont évalué l'impact de facteurs professionnels ou environnementaux sur le risque des différents types histologiques de cancer du poumon.

Les données épidémiologiques sur le lien entre exposition aux pesticides et cancer du poumon sont présentées ci-dessous en deux parties principales : études portant sur les pesticides dans leur ensemble, sans distinction de type ; études portant sur des familles de pesticides ou des substances actives.

Les méta-analyses, les études de cohorte prospectives ou historiques et les études cas-témoins portant sur la mortalité ou l'incidence du cancer du poumon ont été prises en compte. Pour les études de cohorte ayant fait l'objet de plusieurs suivis, la mise à jour la plus récente a été retenue. Lorsque dans une étude des données étaient disponibles à la fois pour l'incidence et la mortalité, les résultats sur l'incidence ont été privilégiés. Les études présentant des résultats pour l'ensemble des cancers respiratoires (cavités nasosinusiennes, larynx, poumon, plèvre) et les études de mortalité ou d'incidence proportionnelle n'ont pas été analysées.

## **Cancer du poumon et pesticides, tous types confondus**

Dans cette section sont d'abord présentées les études en milieu agricole, portant sur les travailleurs du secteur agricole en général et sur certaines tâches ou activités, puis les études portant sur des travailleurs de la production de pesticides.

### **Études en milieu agricole**

#### ***Travailleurs de l'agriculture***

Un risque de cancer du poumon plus faible que celui de la population générale est observé de façon constante dans les populations de travailleurs du secteur agricole. La dernière méta-analyse (Acquavella et coll., 1998), datant de 1998 et portant sur 29 études, a mis en évidence un méta-RR de 0,65 ; IC 95 % [0,58-0,75], avec cependant une forte hétérogénéité entre études ( $p < 10^{-5}$ ).

Ce risque de cancer du poumon significativement diminué chez les agriculteurs et travailleurs agricoles est confirmé dans les études de cohorte postérieures à cette méta-analyse, en particulier dans plusieurs larges études.

L'évaluation la plus récente de l'incidence des cancers dans l'*Agricultural Health Study* (AHS), portant sur 20 ans de suivi et 1 110 cancers du poumon, retrouve des SIR significativement inférieurs à 1 pour les applicateurs exploitants (SIR = 0,51 ; IC 95 % [0,48-0,55]), les applicateurs professionnels (SIR = 0,67 ; IC 95 % [0,50-0,88]) et les conjoints (SIR = 0,41 ; IC 95 % [0,36-0,46]) (Lerro et coll., 2019). Dans la cohorte AGRICAN, une première analyse de l'incidence des cancers, incluant 775 cancers du poumon, a également montré des SIR significativement inférieurs à 1 chez les hommes (SIR = 0,58 ; IC 95 % [0,54-0,63]) comme chez les femmes (SIR = 0,66 ; IC 95 % [0,56-0,77]) (Lemarchand et coll., 2017). Le déficit de cancer du poumon était légèrement plus marqué chez les exploitants agricoles, mais variait peu en fonction de l'utilisation ou non de pesticides. Dans une étude portant sur 15 millions de personnes des 5 pays nordiques (Pukkala et coll., 2009), des déficits significatifs de cancer du poumon ont été observés chez les agriculteurs (hommes : SIR = 0,56 ; IC 95 % [0,55-0,57] ; femmes : SIR = 0,46 ; IC 95 % [0,44-0,49]) et chez les jardiniers (hommes : SIR = 0,68 ; IC 95 % [0,66-0,71] ; femmes : SIR = 0,54 ; IC 95 % [0,51-0,58]). Dans une cohorte canadienne de plus de deux millions d'actifs (Kachuri et coll., 2017), les 70 570 travailleurs de l'agriculture, comparés aux travailleurs des autres secteurs, présentaient des risques de cancer du poumon significativement diminués (hommes : HR = 0,75 ; IC 95 % [0,70-0,80] ; femmes : HR = 0,58 ; IC 95 % [0,50-0,66]), retrouvés à la fois dans l'élevage et dans les cultures, et chez les hommes moins marqués chez les salariés que chez les exploitants. La mortalité des travailleurs agricoles a également été comparée à la mortalité des autres travailleurs dans une cohorte de 15 millions d'actifs en Espagne (Zhao et coll., 2019), en calculant des rapports de taux de mortalité standardisés (MRR, *mortality rate ratio*). Pour le cancer du poumon, le rapport de taux était significativement inférieur à 1 chez les femmes (MRR = 0,56 ; IC 95 % [0,46-0,67]) mais proche de 1 (MRR = 0,98 ; IC 95 % [0,94-1,02]) chez les hommes. Une analyse similaire dans une région agricole du Nord de l'Italie a mis en évidence des rapports de taux de mortalité standardisés inférieurs à 1 chez les hommes (MRR = 0,63 ; IC 95 % [0,56-0,66]) (Bucchi et coll., 2004) comme chez les femmes (MRR = 0,80 ; IC 95 % [0,60-1,06]) (Nanni et coll., 2005). Des SIR significativement inférieurs à 1 ont également été observés chez les utilisateurs de pesticides agricoles au Royaume-Uni (Frost et coll., 2011) (hommes : SIR = 0,51 ; IC 95 % [0,43-0,51] ; femmes : SIR = 0,31 ; IC 95 % [0,04-2,19]), et chez les hommes exposés aux pesticides, majoritairement des agriculteurs, en Australie (SIR = 0,52 ; IC 95 % [0,41-0,65]) (MacFarlane et coll., 2010).

Les trois cohortes qui présentent des résultats en fonction du type histologique retrouvent des SIR inférieurs à 1 pour tous les types histologiques (Pukkala et coll., 2009 ; Lemarchand et coll., 2017 ; Lerro et coll., 2019).

Ce risque diminué de cancer du poumon dans les populations agricoles s'explique en grande partie par leur consommation de tabac relativement faible. En effet, dans la plupart des pays industrialisés, les agriculteurs fument moins que la population générale. C'est le cas en France, avec dans le secteur de l'agriculture 21 % de fumeurs chez les hommes et 9 % de fumeuses chez les femmes, contre respectivement 29 % et 19 % dans la population générale (Lauzeille et coll., 2009). La proportion de fumeurs dans les cohortes AHS (Lerro et coll., 2019) et AGRICAN (Lemarchand et coll., 2017) est également inférieure à celle de la population générale. Dans la cohorte de 15 millions de personnes des pays nordiques (Pukkala et coll., 2009), une étude complémentaire réalisée dans la composante norvégienne montre qu'après un ajustement indirect sur le tabac à partir de données externes, les SIR chez les hommes passent de 0,42 à 0,93 (IC 95 % [0,9-1,0]) chez les agriculteurs, et de 0,69 à 1,54 (IC 95 % [1,3-1,8]) chez les jardiniers. En revanche, en Espagne, si les agricultrices sont moins souvent fumeuses que les femmes d'autres secteurs, les agriculteurs sont plus souvent fumeurs que les non-agriculteurs, ce qui est reflété dans les résultats de la cohorte espagnole (Zhao et coll., 2019).

Les études estimant le risque de cancer du poumon chez les travailleurs de l'agriculture après ajustement sur la consommation de tabac observent en général des risques augmentés, parfois de façon significative (tableau I, voir en fin de cette communication). Dans une cohorte prospective européenne portant sur plus de 200 000 participants, une analyse sur les associations entre profession et cancer du poumon a mis en évidence un HR de 1,45 ; IC 95 % [1,1-1,9] chez les travailleurs agricoles (Veglia et coll., 2007). Dans une étude cas-cohorte au sein d'une cohorte néerlandaise en population générale, portant sur 1 920 cas de cancers du poumon masculin et une sous-cohorte de 2 251 hommes, les RR de cancer du poumon pour les ouvriers de l'agriculture étaient de 1,10 ; IC 95 % [0,72-1,68] pour une durée d'emploi inférieure à 15 ans et de 1,07 ; IC 95 % [0,64-1,79] pour une durée de 15 ans ou plus (Preller et coll., 2008). Un risque non significativement augmenté de décès par cancer du poumon chez les travailleurs agricoles a également été observé dans une cohorte américaine de 143 863 travailleurs, représentative au niveau national, avec un HR de 1,19 ; IC 95 % [0,74-1,89] (Lee et coll., 2006a). Dans les études cas-témoins qui ont examiné le risque de cancer du poumon chez les agriculteurs ou dans l'agriculture, les OR ajustés sur le tabac sont significativement supérieurs à 1 dans 5 études (Levin et coll., 1988 ;

Jöckel et coll., 1992 ; Pezzotto et Poletto, 1999 ; Brüske-Hohlfeld et coll., 2000 ; Bardin-Mikolajczak et coll., 2007), non significativement supérieurs à 1 dans 6 études (de Stefani et coll., 1996 ; Jahn et coll., 1999 ; Settimi et coll., 1999 ; Matos et coll., 2000 ; Settimi et coll., 2001 ; Corbin et coll., 2011) et seules trois études ont rapporté des risques légèrement diminués à la limite de la significativité statistique (Zahm et coll., 1989 ; Fincham et coll., 1992 ; Mac-Arthur et coll., 2009). Quatre études ont également évalué le risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux pesticides en général (Chan-Yeung et coll., 2003 ; Lee et coll., 2006b ; McHugh et coll., 2010 ; Ganesh et coll., 2011), avec des OR ajustés sur le tabac significativement augmentés pour trois d'entre elles (Chan-Yeung et coll., 2003 ; McHugh et coll., 2010 ; Ganesh et coll., 2011).

Un autre facteur contribuant à un risque faible de cancer du poumon dans l'agriculture est l'exposition aux endotoxines. Les endotoxines sont des composants de la paroi des bactéries Gram négatif, et sont libérées lors de la lyse de ces bactéries. Elles sont présentes à des niveaux élevés dans l'agriculture, particulièrement dans l'élevage et dans les activités exposant aux poussières de grains. L'exposition aux endotoxines a été associée à une diminution du risque de cancer du poumon (Lenters et coll., 2010 ; Ben Khedher et coll., 2017).

Dans la cohorte AHS, le SIR pour le cancer du poumon a été recalculé en stratifiant sur la consommation de tabac et sur l'exposition aux endotoxines, évaluée à partir des activités exposantes à l'inclusion (travail des grains et contact avec les animaux). Chez les applicateurs exploitants, le SIR était de 1,15 ; IC 95 % [1,01-1,30] chez les fumeurs non exposés aux endotoxines, et de 0,74 ; IC 95 % [0,67-0,81] chez les fumeurs exposés aux endotoxines. Des résultats similaires étaient retrouvés chez les conjoints (Lerro et coll., 2019). Ces résultats suggèrent que l'exposition aux endotoxines participerait au faible risque de cancer du poumon observé dans cette cohorte. Les deux cohortes AGRICAN et AHS mettent par ailleurs en évidence des risques diminués de cancer du poumon dans l'élevage, et un risque diminué de cancer du poumon a été observé dans la cohorte AGRICAN chez les cultivateurs de maïs et de blé/orge (voir ci-dessous).

### ***Tâches/activités en milieu agricole***

Plusieurs études ont évalué les associations entre risque de cancer du poumon et différentes tâches ou activités en milieu agricole, avec ajustement sur la consommation de tabac.

L'élevage est en général associé à des risques diminués, reflétant possiblement un effet protecteur de l'exposition aux endotoxines, avec cependant des résultats peu cohérents sur le rôle du type d'élevage (bovins, volaille ou autres).

Dans une cohorte de 2 561 éleveurs laitiers en Italie, le SMR pour le cancer du poumon était de 0,64 ; IC 95 % [0,51-0,81], et diminuait avec le nombre d'animaux. Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte a confirmé ces résultats, les OR ajustés sur le tabac diminuant significativement avec le nombre d'animaux ( $p < 0,001$ ) (Mastrangelo et coll., 2005).

Dans la cohorte AHS, le risque de cancer a été étudié en fonction des activités d'élevage au moment de l'inclusion (Beane Freeman et coll., 2012). L'élevage de volailles était associé à un risque significativement diminué de cancer du poumon (RR = 0,63 ; IC 95 % [0,4-0,97]). Aucune association significative n'était observée avec l'élevage d'autres animaux : bovins (RR = 1,0 ; IC 95 % [0,8-1,2]), porcins (RR = 1,0 ; IC 95 % [0,8-1,3]), ovins (RR = 0,7 ; IC 95 % [0,3-1,7]). Le risque de cancer du poumon diminuait significativement avec le nombre de têtes de bétail ( $p$  de tendance = 0,04), avec un RR de 0,5 ; IC 95 % [0,3-1,0] pour 1 000 têtes ou plus. Le nombre de têtes par type d'animal et la durée d'exposition n'étaient pas disponibles.

Le risque de cancer du poumon dans l'élevage a été examiné en détail dans la cohorte AGRICAN (Tual et coll., 2017). L'élevage de bovins était associé à un risque significativement diminué (HR = 0,72 ; IC 95 % [0,58-0,90]), le risque diminuant avec la durée d'exposition ( $p$  de tendance < 0,01). Une association négative avec la durée d'exposition était également observée pour l'élevage de chevaux ( $p$  de tendance = 0,09). Aucune relation significative avec la durée d'exposition n'était observée pour l'élevage d'autres animaux (volaille, porcs, moutons, chèvres). Cependant, pour l'élevage de porcs, le risque de cancer du poumon augmentait significativement avec le nombre d'animaux ( $p$  de tendance = 0,03), et l'utilisation d'insecticides était associée à un risque significativement augmenté de carcinome épidermoïde seulement (HR = 1,85 ; IC 95 % [1,01-3,39]).

Une étude cas-témoins en France a également mis en évidence un risque diminué de cancer du poumon dans l'élevage (Guida et coll., 2011). Deux autres études cas-témoins présentent des résultats contrastés, avec en Nouvelle-Zélande un risque de cancer du poumon diminué chez les éleveurs de bétail polyvalents mais augmenté chez les éleveurs de bovins (Corbin et coll., 2011), et en Allemagne un risque augmenté chez les éleveurs d'animaux et les producteurs de lait (Brüske-Hohlfeld et coll., 2000).

Une autre analyse au sein de la cohorte AGRICAN a permis d'évaluer le risque de cancer du poumon pour différentes activités et tâches associées à

diverses cultures (Boulangier et coll., 2018). Des risques diminués de cancer du poumon, et une association inverse significative avec la durée d'exposition ont été observés pour les cultures de maïs (HR = 0,76 ; IC 95 % [0,62-0,92] ; p de tendance = 0,01) et de blé/orge (HR = 0,85 ; IC 95 % [0,70-1,04] ; p de tendance = 0,05). Les cultivateurs de céréales peuvent être exposés à des niveaux élevés d'endotoxines, ce qui pourrait en partie expliquer ces résultats. La viticulture était associée à un risque élevé d'adénocarcinome uniquement (HR = 1,27 ; IC 95 % [0,94-1,72]). Un risque élevé de carcinome à petites cellules, augmentant avec la durée d'exposition a été observé chez les cultivateurs de pois fourragers (HR = 1,56 ; IC 95 % [0,74-3,31] ; p de tendance = 0,04), particulièrement ceux qui utilisaient des pesticides (HR = 2,38 ; IC 95 % [1,07-5,28]). Des associations positives ont également été observées entre carcinome épidermoïde et culture de tournesol (HR = 1,59 ; IC 95 % [0,97-2,62]), taille dans l'arboriculture (HR = 1,44 ; IC 95 % [0,92-2,27]), et utilisation de pesticides dans la culture de la betterave (HR = 1,47 ; IC 95 % [0,92-2,34]).

Le risque de cancer du poumon associé à certaines cultures spécifiques a été également évalué dans plusieurs études cas-témoins, mais les activités ou professions sont regroupées de façon différente d'une étude à l'autre, et les résultats sont difficilement comparables. Un risque significativement augmenté a été rapporté dans l'horticulture (Brüske-Hohlfeld et coll., 2000). Des augmentations non significatives de risque ont aussi été observées chez les viticulteurs (Settimi et coll., 1999 ; Corbin et coll., 2011 ; Guida et coll., 2011), les jardiniers et viticulteurs (Jahn et coll., 1999), les arboriculteurs (Settimi et coll., 1999 ; Guida et coll., 2011), les arboriculteurs et viticulteurs (Jöckel et coll., 1992), les arboriculteurs et maraîchers (Brüske-Hohlfeld et coll., 2000). Un risque élevé de cancer du poumon a également été observé dans la culture de la canne à sucre (Amre et coll., 1999), attribué cependant à la présence dans les feuilles de canne à sucre de fibres de silice biogéniques plutôt qu'à l'utilisation de pesticides. Aucune de ces études ne présente de résultat en fonction du type histologique.

## Production de pesticides

Dans une méta-analyse portant sur 32 études de cohortes de travailleurs de la production de phytosanitaires, Jones et coll. (2009) ont observé une augmentation significative du risque de décès par cancer du poumon (méta-SMR = 1,22 ; IC 95 % [1,05-1,41]), avec cependant une forte hétérogénéité entre études (p = 0,03). L'examen des sources d'hétérogénéité par méta-régression met en évidence une association positive avec la proportion de

perdus de vue, et une association négative avec la durée de suivi et avec la proportion d'hommes, cette dernière association étant reflétée par un méta-SMR plus élevé chez les femmes (méta-SMR = 2,49 ; IC 95 % [1,37-4,53]) que chez les hommes (méta-SMR = 1,20 ; IC 95 % [1,03-1,40]). Les travailleurs de ces cohortes étaient de plus exposés à une grande variété de pesticides (phénoxyherbicides, organochlorés, organophosphorés, arsenicaux). Les résultats de certaines cohortes ou groupes de cohortes sont décrits ci-dessous dans la section sur les familles de pesticides.

Aucune cohorte ne disposait de données sur la consommation de tabac. Dans cette méta-analyse, des excès significatifs de décès sont aussi observés pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, fortement associés au tabac. Cependant, des déficits étaient observés pour les décès par maladie cardiovasculaire et maladie respiratoire non maligne, et il est peu vraisemblable que l'effet de confusion du tabac explique entièrement les résultats pour le cancer du poumon.

## Familles de pesticides/substances actives

Les études permettant d'évaluer le lien entre cancer du poumon et des familles de pesticides ou des substances actives sont peu nombreuses. Les données disponibles proviennent très majoritairement de l'*Agricultural Health Study*. Les études au sein de la cohorte AHS ont porté principalement sur les applicateurs (exploitants ou commerciaux) et ont examiné plus de 40 substances actives. Une étude a également évalué le risque de cancer associé à l'utilisation personnelle d'insecticides organochlorés des épouses des applicateurs exploitants, étude limitée cependant par le faible nombre de cas de cancer du poumon exposés. Toutes les analyses au sein de la cohorte AHS sont ajustées sur la consommation de tabac de façon détaillée, et de nombreux autres facteurs de confusion potentiels ont été évalués et pris en compte si nécessaire (autres pesticides, niveau d'étude, région, antécédents familiaux de cancer, élevage...). Les principaux résultats de la cohorte AHS, dans le suivi le plus récent, sont présentés dans le tableau II (associations positives) (voir en fin de cette communication) et le tableau III (associations négatives ou absence d'associations) (voir en fin de cette communication).

En dehors de la cohorte AHS, les informations disponibles proviennent d'une méta-analyse et d'une étude internationale sur les phénoxyherbicides et chlorophénols, de quelques cohortes historiques professionnelles et de deux études cas-témoins, une étude cas-témoins en Uruguay et une petite étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'applicateurs de pesticides en Floride. À noter que

seules les études cas-témoins comportaient un ajustement sur le tabac, avec en revanche une évaluation des expositions assez sommaire.

L'arsenic est un cancérogène pulmonaire reconnu et les études sur le lien entre exposition à l'arsenic et/ou à ses composés ne seront pas détaillées ici. L'exposition aux pesticides arsenicaux a été associée à des risques élevés de cancer du poumon dans des études anciennes de travailleurs de la production ou de la viticulture (IARC, 2012). Aucune étude récente n'a spécifiquement évalué le rôle des pesticides arsenicaux dans la survenue du cancer du poumon.

## Herbicides

### *Phénoxyherbicides et chlorophénols*

Plusieurs études ont concerné des travailleurs exposés aux phénoxyherbicides, aux chlorophénols et à leurs contaminants (furanes et dioxines), sans qu'il soit en général possible de distinguer les effets des différentes substances.

Dans la méta-analyse de Jones et coll. (2009), une analyse limitée aux 20 cohortes de production de phénoxyherbicides a mis en évidence un excès de décès par cancer du poumon (méta-SMR = 1,28 ; IC 95 % [1,08-1,52]), sans hétérogénéité significative entre les études ( $p = 0,252$ ). En revanche, dans une étude internationale du Circ combinant 36 cohortes de travailleurs de la production ou de l'application de phénoxyherbicides ou chlorophénols dans 12 pays (Kogevinas et coll., 1997), le SMR pour le cancer du poumon était de 1,09 ; IC 95 % [0,98-1,20]. Cette légère augmentation non significative était de plus limitée aux travailleurs également exposés aux dioxines, en particulier à la TCDD (SMR = 1,12 ; IC 95 % [0,98-1,28]). Dans le groupe considéré comme non exposé aux dioxines, le SMR était de 1,03 ; IC 95 % [0,87-1,21], et aucune relation n'était observée avec la durée d'exposition ou le temps écoulé depuis le début de l'exposition. À noter qu'une partie des cohortes de cette étude sont incluses dans la méta-analyse de Jones et coll.

Certaines cohortes incluses dans l'étude internationale du Circ et/ou la méta-analyse de Jones et coll. ont fait l'objet de mises à jour et les résultats ne sont globalement pas en faveur d'un risque augmenté de cancer du poumon. La cohorte néerlandaise ne retrouve pas dans le dernier suivi l'excès de décès par cancer du poumon mis initialement en évidence (Boers et coll., 2010). Le suivi de la mortalité dans la cohorte néo-zélandaise, fortement exposée aux dioxines, met en évidence une mortalité par cancer du poumon non significativement élevée chez les travailleurs de la production, et diminuée

chez ceux de la pulvérisation (Mannetje et coll., 2005). Aucun excès de cancer du poumon n'est observé dans la dernière mise à jour de la cohorte danoise (Lyngé, 1998), exposée principalement au 2,4 D et/ou MCPA. Le suivi de l'incidence d'une cohorte américaine de la fabrication, formulation et emballage de 2,4 D (Burns et coll., 2011) ne met pas non plus en évidence de risque élevé de cancer du poumon.

Trois études de cohortes ont permis d'évaluer le risque de cancer du poumon chez des travailleurs exposés au pentachlorophénol, peu contaminé par la TCDD (Demers et coll., 2006 ; Collins et coll., 2009 ; Ruder et Yiin, 2011). Dans deux études de mortalité de travailleurs de la production aux USA, il a été possible d'identifier une sous-cohorte de travailleurs exposés au pentachlorophénol seulement, avec un risque de décès par cancer du poumon significativement augmenté dans une de ces études (SMR = 1,56 ; IC 95 % [1,27-1,9]) (Ruder et Yiin, 2011), mais pas dans l'autre (SMR = 1,1 ; IC 95 % [0,7-1,6]) (Collins et coll., 2009). Dans une cohorte canadienne de 25 685 travailleurs de scieries, exposés au pentachlorophénol et au tétrachlorophénol (Demers et coll., 2006), le SIR pour le cancer du poumon était de 1,02 ; IC 95 % [0,93-1,11]. Dans les analyses internes, aucune relation dose-réponse n'était observée avec les niveaux cumulés d'exposition au pentachlorophénol ( $p = 0,45$ ) ou au tétrachlorophénol ( $p = 0,20$ ).

Dans la cohorte AHS, le risque de cancer du poumon a été examiné en fonction de l'exposition au 2,4 D et au 2,4,5 T (Bonner et coll., 2017). Un RR augmenté (RR = 1,47 ; IC 95 % [0,86-2,51]) mais non significatif a été observé dans le dernier quartile d'exposition cumulée pour le 2,4,5 T mais sans relation dose-réponse monotone ( $p = 0,939$ ). Aucune association n'a été mise en évidence avec le 2,4 D.

Une première analyse au sein de la cohorte AHS avait suggéré une association entre exposition au dicamba et cancer du poumon (Alavanja et coll., 2004). Cette association n'est pas retrouvée dans l'évaluation la plus récente (Lerroy et coll., 2020). Les RR sont inférieurs à 1 dans toutes les catégories d'exposition et aucune tendance n'est observée avec l'exposition cumulée ( $p = 0,22$ ). Des résultats similaires sont observés pour les principaux types histologiques (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, cancers à petites cellules).

### **Triazines**

Dans une étude de cohorte portant sur 5 774 travailleurs de deux usines de la production de triazines aux USA (Louisiane et Alabama), une mortalité par cancer du poumon significativement augmentée a été observée

uniquement chez les travailleurs classés comme possiblement exposés aux triazines (SMR = 1,53 ; IC 95 % [1,02-2,20]), aucun excès de décès par cancer du poumon n'étant observé pour les expositions probables ou certaines (10 décès observés *versus* 12 attendus) (Sathiakumar et coll., 1996). La mise à jour de la mortalité (MacLennan et coll., 2003) et de l'incidence (MacLennan et coll., 2002) dans l'usine de Louisiane n'ont pas mis en évidence d'excès de cancer du poumon.

Dans la cohorte AHS (Bonner et coll., 2017), aucune association n'a été mise en évidence entre le risque de cancer du poumon et l'exposition à l'atrazine, la cyanazine ou la métribuzine.

### **Chloroacétamides**

Une étude de cohorte dans une usine de production d'alachlore aux USA (Acquavella et coll., 2004) n'a pas mis en évidence d'excès de cancer du poumon chez les travailleurs exposés (SIR = 0,45 ; IC 95 % [0,05-1,62], 2 cas) ou fortement exposés (SIR = 0,50 ; IC 95 % [0,06-1,81], 2 cas) à l'alachlore. Cette cohorte jeune et de petite taille est cependant peu informative.

Dans la cohorte AHS, aucune association n'a été observée entre risque de cancer du poumon et exposition à l'alachlore (Lerro et coll., 2018) ou au métolachlore (Silver et coll., 2015). En revanche, l'exposition à l'acétochlore est associée à un risque de cancer du poumon significativement augmenté (RR = 1,74 ; IC 95 % [1,07-1,84]) (Lerro et coll., 2015), avec cependant un RR plus élevé pour les expositions faibles (RR = 2,26 ; IC 95 % [1,24-4,14]) que pour les expositions fortes (RR = 1,47 ; IC 95 % [0,68-3,16]). Dans la cohorte AHS, l'acétochlore a souvent été appliqué en mélange avec l'atrazine. Comparativement aux participants n'ayant utilisé ni acétochlore ni atrazine, le RR était de 1,32 [0,93-1,88] pour l'application exclusive d'atrazine, de 1,96 [0,70-5,45] pour l'application exclusive d'acétochlore et de 2,33 [1,30-4,17] pour l'application d'atrazine et acétochlore en mélange.

### **Autres herbicides**

Dans la cohorte AHS, des associations entre risque du cancer du poumon et utilisation de chlorimuron-éthyle et de pendiméthaline ont été suggérées (Bonner et coll., 2017). Des risques élevés ont été observés dans le dernier quartile d'exposition cumulée (chlorimuron-éthyle : HR = 1,69 ; IC 95 % [1,00-2,83] ; pendiméthaline : HR = 1,47 ; IC 95 % [0,93-2,31]), mais sans relation exposition-réponse monotone (chlorimuron-éthyle :  $p = 0,294$  ; pendiméthaline :  $p = 0,251$ ). L'association avec la pendiméthaline est limitée aux adénocarcinomes, alors que l'association avec le chlorimuron-éthyle n'est

retrouvée que pour les autres types histologiques regroupés (non-adénocarcinomes). Aucune autre étude n'a examiné ces herbicides en lien avec le cancer du poumon. Les autres herbicides étudiés dans la cohorte AHS n'étaient pas associés au risque de cancer du poumon.

## **Insecticides**

### ***Organochlorés***

- ***DDT***

Dans une étude cas-témoins sur le cancer du poumon en Uruguay (de Stefani et coll., 1996), l'exposition au DDT est associée à un OR de 1,7 (IC 95 % [1,0-2,8]), qui augmente avec la durée d'exposition (OR = 2,0 ; IC 95 % [0,9-4,7] pour plus de 20 ans). L'analyse par type histologique a mis en évidence des OR de 1,3 ; IC 95 % [0,7-2,3] pour les carcinomes épidermoïdes, de 2,3 ; IC 95 % [1,2-4,7] pour les adénocarcinomes et de 3,6 ; IC 95 % [1,5-8,9] pour les cancers à petites cellules.

Dans la cohorte AHS (Bonner et coll., 2017), un risque élevé de cancer du poumon a été observé pour le dernier quartile d'exposition cumulée au DDT (HR = 1,46 ; IC 95 % [0,95-2,25]), mais le test de tendance n'est pas significatif ( $p = 0,506$ ). L'analyse par type histologique suggère une association plus marquée pour les adénocarcinomes : les HR associés à des durées d'exposition supérieures à la médiane sont de 1,52 ; IC 95 % [0,82-2,84] pour les adénocarcinomes et de 1,1 ; IC 95 % [0,73-1,69] pour les autres types histologiques regroupés. Aucune association n'a été observée chez les épouses d'applicateurs exploitants qui avaient elles-mêmes utilisé du DDT (HR = 0,84 ; IC 95 % [0,44-1,59]) (Louis et coll., 2017).

L'association entre exposition au DDT et cancer du poumon a également été examinée dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'applicateurs en Floride (Pesatori et coll., 1994), qui a mis en évidence un OR de 2,6 ; IC 95 % [0,5-14,3] basé sur 5 cas exposés.

Dans une cohorte de 4 552 hommes employés dans des campagnes de démoustication en Sardaigne (Cocco et coll., 2005), la mortalité par cancer du poumon chez les exposés au DDT était inférieure à celle de la population générale, et le risque de décès par cancer du poumon diminuait avec le niveau d'exposition estimé au DDT ( $p < 0,01$ ). Des éléments indirects, notamment une mortalité plus faible pour d'autres causes liées au tabac, suggèrent une consommation de tabac plus faible chez les exposés au DDT, mais aucune information n'était disponible au niveau individuel.

- **Lindane**

Dans une cohorte d'éleveurs de moutons exposés au lindane en Islande (Rafnsson, 2006), l'incidence du cancer du poumon était inférieure à celle de la population générale, chez les hommes (SIR = 0,54 ; IC 95 % [0,46-0,54]) comme chez les femmes (SIR = 0,77 ; IC 95 % [0,33-1,52]).

Dans la cohorte AHS, une première analyse (Purdue et coll., 2006) avait mis en évidence un risque de cancer du poumon significativement augmenté chez les exposés au lindane (RR = 1,5 ; IC 95 % [1,1-2,2]). Dans la dernière mise à jour (Bonner et coll., 2017), le HR est non significativement augmenté dans le dernier quartile d'exposition cumulée (HR = 1,60 ; IC 95 % [0,82-3,14]), mais sans tendance significative ( $p = 0,754$ ). Parmi les épouses des applicateurs exploitants, seulement deux cas de cancer du poumon avaient utilisé le lindane (Louis et coll., 2017).

- **Aldrine et dieldrine**

Une mortalité par cancer du poumon significativement inférieure à celle de la population générale (SMR = 0,63 ; IC 95 % [0,41-0,92]) a été observée dans une cohorte de la production d'aldrine et dieldrine (van Amelsvoort et coll., 2009). Ce risque diminué de décès par cancer du poumon était retrouvé pour tous les niveaux d'imprégnation, estimés à partir de dosages sanguins de la dieldrine sur un sous-ensemble de la cohorte : faible (SMR = 0,67), modéré (SMR = 0,86), élevé (SMR = 0,42). Aucune association n'a été mise en évidence dans une étude cas-témoins en Uruguay (OR = 1,1 ; IC 95 % [0,5-2,0]) (de Stefani et coll., 1996). Dans la cohorte AHS (Bonner et coll., 2017), un risque élevé de cancer du poumon a été observé dans la catégorie d'exposition cumulée la plus élevée à la dieldrine (HR = 2,06 ; IC 95 % [0,95-4,43]), mais sans gradient dose-réponse significatif ( $p = 0,88$ ). Aucune association n'a été observée avec l'aldrine. Chez les épouses des exploitants, le faible nombre de cas exposés (2 à la dieldrine et 2 à l'aldrine) ne permettait pas d'analyse (Louis et coll., 2017).

- **Chlordane et heptachlore**

La mortalité par cancer du poumon a été étudiée dans une cohorte d'applicateurs de pesticides (MacMahon et coll., 1988), et aucun excès n'a été observé dans le sous-groupe des opérateurs de contrôle des termites, exposés majoritairement au chlordane et à l'heptachlore (SMR = 1,0 ; IC 90 % [0,7-1,3]). Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'applicateurs en Floride (Pesatori et coll., 1994) a rapporté un OR de 1,2 (IC 95 % [0,4-3,8]) associé à l'exposition au chlordane. Dans la cohorte AHS, un risque élevé de cancer du poumon a été observé pour le chlordane dans la catégorie

d'exposition cumulée la plus faible (HR = 1,64 ; IC 95 % [0,99-2,70]), sans tendance significative ( $p = 0,403$ ), et aucune association n'a été observée avec l'exposition à l'heptachlore (Bonner et coll., 2017). L'exposition au chlordane n'était pas associée au risque de cancer du poumon chez les épouses des applicateurs exploitants (RR = 0,90 ; IC 95 % [0,47-1,71]) et un seul cas avait été exposé à l'heptachlore (Louis et coll., 2017).

- **Toxaphène**

Dans la cohorte AHS, une association positive entre risque de cancer du poumon et exposition au toxaphène a été observée chez les épouses des exploitants (RR = 2,13 ; IC 95 % [0,87-5,21]) (Louis et coll., 2017). Chez les applicateurs (Bonner et coll., 2017), les HR étaient non significativement supérieurs à 1 dans toutes les catégories d'exposition, mais sans tendance significative ( $p = 0,734$ ).

### ***Insecticides organophosphorés***

Dans la cohorte AHS (Bonner et coll., 2017), un risque de cancer élevé de cancer du poumon a été observé dans le dernier quartile d'exposition cumulée au malathion (HR = 1,37 ; IC 95 % [0,94-2,00]). Les HR augmentent régulièrement entre le premier et le dernier quartile, mais la tendance n'est cependant pas significative ( $p = 0,197$ ). Dans l'analyse par type histologique, l'association semble limitée aux non-adénocarcinomes, avec une tendance significative pour la durée d'exposition ( $p = 0,041$ ).

Dans la même étude, des risques de cancer du poumon non significativement élevés ont été observés dans toutes les catégories d'exposition au parathion. Le risque augmentait significativement avec le niveau d'exposition cumulée ( $p = 0,049$ ), et une tendance similaire était observée pour la durée d'exposition ( $p = 0,073$ ). Le nombre relativement faible de cas exposés (35 cas) n'a pas permis d'analyse par type histologique.

Une association significative entre exposition au diazinon et risque de cancer du poumon a été mise en évidence dans l'AHS (Jones et coll., 2015), avec des risques augmentés dans les catégories les plus élevées de durée d'exposition (RR = 1,60 ; IC 95 % [1,11-2,31]) et d'exposition cumulée (RR = 1,41 ; IC 95 % [0,98-2,04]) et une relation dose-effet significative pour la durée ( $p = 0,02$ ) et à la limite de la significativité pour l'exposition cumulée ( $p = 0,08$ ). Les principaux types histologiques ont fait l'objet d'une analyse séparée. Aucune association n'a été mise en évidence pour les carcinomes épidermoïdes. Pour les autres types histologiques (adénocarcinomes, cancers à petites cellules et autres), les résultats sont globalement similaires à ceux observés pour l'ensemble des cancers du poumon.

Les autres insecticides organophosphorés étudiés dans la cohorte AHS ne sont pas associés au risque de cancer du poumon. En particulier, l'association avec l'exposition au chlorpyrifos, suggérée par une première analyse (Alavanja et coll., 2004), n'est pas confirmée dans le dernier suivi (Bonner et coll., 2017).

La seule autre étude donnant des informations sur les associations entre cancer du poumon et exposition à des insecticides organophosphorés spécifiques est l'étude cas-témoins réalisée au sein d'une cohorte d'applicateurs en Floride (Pesatori et coll., 1994). Les OR associés à l'exposition au diazinon (OR = 2,0 ; IC 95 % [0,7-5,5]) et dans une moindre mesure au malathion (OR = 1,6 ; IC 95 % [0,5-4,6]) étaient élevés bien que non significatifs. L'exposition au parathion et au chlorpyrifos ne concernait respectivement que deux et trois cas.

### **Carbamates**

Une association entre cancer du poumon et exposition aux carbamates a été suggérée dans l'étude cas-témoins nichée dans une cohorte d'applicateurs en Floride (OR = 16,3 ; IC 95 % [2,2-122,5]), notamment pour l'exposition au propoxur (Pesatori et coll., 1994), et une association avec le carbofuran avait également été mise en évidence dans une première analyse au sein de la cohorte AHS (Alavanja et coll., 2004). Dans la dernière mise à jour de la cohorte AHS, l'association avec le carbofuran n'a pas été confirmée, et aucune association n'a été observée avec les deux autres insecticides de la famille des carbamates, le carbaryl et l'aldicarbe (Bonner et coll., 2017).

### **Fongicides et fumigants**

Les données sur le lien entre cancer du poumon et d'autres substances actives proviennent exclusivement de l'AHS (Bonner et coll., 2017). Un risque de cancer du poumon significativement élevé (HR = 3,21 ; IC 95 % [1,74-5,91]) a été observé dans la catégorie d'exposition cumulée la plus faible au manèbe/mancozèbe (fongicide de la famille des dithiocarbamates), mais le HR est inférieur à 1 dans le dernier quartile et la tendance n'est pas significative ( $p = 0,436$ ). Des HR élevés ont également été mis en évidence dans le 2<sup>e</sup> quartile d'exposition cumulée au dibromure d'éthylène, un fumigant, sans aucune indication d'un gradient dose-réponse. Aucune association n'a été observée avec les autres fongicides ou fumigants étudiés.

## Conclusion

L'incidence et la mortalité du cancer du poumon sont plus faibles dans les populations agricoles que dans la population générale. Cette diminution du risque de cancer du poumon chez les agriculteurs a été rapportée dans une méta-analyse et dans la quasi-totalité des études postérieures, notamment dans plusieurs grandes cohortes en Europe et en Amérique du Nord. Elle s'explique principalement par leur consommation de tabac plus faible que celle de la population. L'exposition à un niveau élevé d'endotoxines dans l'élevage et le travail des grains contribue également à ce risque moindre de cancer du poumon chez les travailleurs de l'agriculture.

Cette sous-incidence globale chez les agriculteurs peut néanmoins masquer un effet potentiel des pesticides sur le risque de cancer du poumon. En effet, plusieurs études ajustant sur la consommation de tabac ont rapporté des risques élevés de cancer du poumon chez les agriculteurs et travailleurs agricoles, et dans plusieurs cultures ou tâches associées. Une méta-analyse a également mis en évidence un excès de cancer du poumon chez les travailleurs de la production de phytosanitaires, avec cependant une forte hétérogénéité entre études. Globalement, les résultats indiquent un lien possible entre exposition aux pesticides et cancer du poumon.

Peu d'études permettent d'évaluer la relation entre cancer du poumon et familles de pesticides ou substances actives. Une méta-analyse et une analyse groupée ont montré une association entre phénoxyherbicides, chlorophénols et cancer du poumon, association largement expliquée par l'exposition aux dioxines, les études concernant les phénoxyherbicides ou chlorophénols peu contaminés étant dans l'ensemble négatives. Les résultats concernant les autres substances actives proviennent très majoritairement de la cohorte AHS. Des associations positives ont été observées avec certains herbicides, étudiés uniquement dans cette cohorte : le chlorimuron-éthyle, la pendiméthaline et l'acétochlore. Une association avec l'exposition au DDT a été suggérée dans l'AHS et dans deux études cas-témoins. La dieldrine a également été associée au risque de cancer du poumon dans la cohorte AHS, mais aucune association n'est observée dans une étude cas-témoins et dans une cohorte de travailleurs de la production. Les résultats concernant les autres insecticides organochlorés et les carbamates sont dans l'ensemble négatifs. En revanche, plusieurs insecticides organophosphorés sont associés positivement au risque de cancer du poumon dans l'AHS, avec des relations dose-réponse significatives : le diazinon, le parathion et le malathion, l'association étant limitée aux non-adenocarcinomes pour le malathion. Des associations avec ces substances ont également été suggérées dans une autre étude de moins bonne qualité.

Bien qu'il soit pour l'instant difficile d'aboutir à des conclusions fermes, l'ensemble des données confirme l'intérêt de poursuivre des études sur le lien entre cancer du poumon et pesticides. La mise en évidence d'associations entre exposition aux pesticides et risque de cancer du poumon en milieu agricole est compliquée par l'exposition concomitante à plusieurs substances actives et par la nécessité de prendre en compte le tabac, l'exposition aux endotoxines ainsi que des cancérogènes pulmonaires potentiellement présents dans l'agriculture, comme les gaz d'échappement diesel. À l'heure actuelle, seules les cohortes AGRICAN et AHS sont en mesure de prendre en compte un grand nombre de facteurs de confusion potentiels, et disposent d'une évaluation des expositions de bonne qualité. Les analyses portant sur le cancer du poumon au sein de la cohorte AGRICAN n'ont jusqu'à présent concerné que des tâches et activités, l'étude de pesticides spécifiques devrait apporter un éclairage supplémentaire. Finalement, plusieurs études ont montré que les associations peuvent varier en fonction du type histologique. Ces analyses sont cependant encore limitées par le faible nombre de cas exposés, même dans les grandes cohortes. Des analyses groupées de plusieurs cohortes au sein de consortiums permettraient avec plus de puissance statistique d'étudier les effets de divers pesticides sur le risque des différents types histologiques de cancer du poumon.

**Tableau 1 : Études sur les travailleurs agricoles avec ajustement sur la consommation de tabac**

Référence	Pays	Exposition	Cas exposés	Mesure d'association [IC 95 %]
<b>Cohortes en population générale</b>				
Veglia et coll., 2007	Europe	Agriculture	Hommes+ Femmes	136 HR = 1,45 [1,1-1,9]
Preller et coll., 2008	Pays-Bas	Ouvriers de l'agriculture	Hommes < 15 ans ≥ 15 ans	52 48 HR = 1,10 [0,72-1,68] HR = 1,07 [0,64-1,79]
Lee et coll., 2006a	USA	Travailleurs agricoles	Hommes+ Femmes	16 HR = 1,19 [0,74-1,89]
<b>Études cas-témoins</b>				
Zahm et coll., 1989	USA	Agriculture	Hommes	157 OR = 0,9 [0,7-1,0]
McHugh et coll., 2010	USA (Mexicains-Américains)	Pesticides	Hommes+ Femmes	51 OR = 1,80 [1,13-2,86]
Fincham et coll., 1992	Canada	Agriculteurs	Hommes	107 OR = 0,81 [0,65-1,02]
MacArthur et coll., 2009	Canada	Agriculture	Hommes	162 OR = 0,83 [0,70-0,99]
de Stefani et coll., 1996	Uruguay	Agriculteurs	Hommes	112 OR = 1,2 [0,8-1,8]

**Tableau I : (suite)**

Référence	Pays	Exposition		Cas exposés	Mesure d'association [IC 95 %]
Pezzotto et Poletto, 1999	Argentine	Travailleurs agricoles	Hommes	54	OR = 1,8 [1,1-3,1]
Matos et coll., 2000	Argentine	Agriculture	Hommes	36	OR = 1,7 [1,0-2,8]
Jöckel et coll., 1992	Allemagne	Agriculteurs, travailleurs agricoles	Hommes	27	OR = 2,0 [1,03-3,99]
Jahn et coll., 1999	Allemagne	Agricultrices, travailleuses agricoles	Femmes	128	OR = 1,2 [0,88-1,72]
Brüske-Hohlfeld et coll., 2000	Allemagne	Agriculteurs, travailleurs agricoles	Hommes	770	OR = 1,31 [1,13-1,51]
Settimi et coll., 1999	Italie	Agricultrices	Femmes	8	OR = 1,7 [0,7-4,4]
Settimi et coll., 2001	Italie	Agriculteurs	Hommes	83	OR = 1,1 [0,8-1,7]
Bardin-Mikolajczak et coll., 2007	Europe Centrale et de l'Est	Agriculture	Hommes	274	OR = 1,21 [0,98-1,51]
		Femmes	Femmes	46	OR = 1,19 [0,75-1,85]
		Travailleurs agricoles	Hommes	67	OR = 1,67 [1,08-2,60]
Lee et coll., 2006b	Russie	Pesticides	Hommes + Femmes	234	OR = 1,06 [0,82-1,36]
Levin et coll., 1988	Chine (Shanghai)	Travailleurs agricoles	Hommes	54	OR = 1,6 [1,0-2,5]
Chan-Yeung et coll., 2003	Chine (Hong-Kong)	Pesticides	Hommes	20	OR = 5,57 [1,66-18,7]
			Femmes	3	OR = 7,70 [0,52-115]
Ganesh et coll., 2011	Inde	Pesticides	Hommes	14	OR = 2,5 [1,2- 6,4]
Corbin et coll., 2011	Nouvelle-Zélande	Agriculture	Hommes + Femmes	99	OR = 1,01 [0,73-1,40]

**Tableau II : Principales études sur les applicateurs dans l'AHS : associations positives**

Familles chimiques	Substance active	Exposition	Cas	RR (IC à 95 %)	Référence
<b>Herbicides</b>					
<b>Chloroacétamides</b>	Acétochlore	Non exposés	251	1 (réf)	Lerro et coll., 2015
		Exposés	23	1,74 (1,07-2,84)	
		M1	13	2,26 (1,24-4,14)	
		M2	8	1,47 (0,68-3,16)	
		p de tendance		p = 0,16	
		Ni acétochlore ni atrazine	204	1 (réf)	
		Acétochlore seulement	4	1,96 (0,70-5,45)	
		Atrazine seulement	47	1,32 (0,93-1,88)	
		Acétochlore + atrazine appliqués séparément	19	2,01 (1,17-3,46)	
		en mélange	4	1,29 (0,45-3,68)	
		15	2,33 (1,30-4,17)		
<b>Toluidines</b>	Pendiméthaline	Non exposés	160	1 [réf]	Bonner et coll., 2017
		Q1	27	0,81 [0,52-1,26]	
		Q2	32	0,81 [0,50-1,31]	
		Q3	27	1,26 [0,82-1,92]	
		Q4	26	1,47 [0,93-2,31]	
		p de tendance		p = 0,551	
		Adénocarcinomes			
		M1 (durée)	12	0,92 [0,62-1,36]	
		M2 (durée)	12	1,45 [0,92-2,30]	
		p de tendance		p = 0,677	
		Non-adénocarcinomes			
		M1 (durée)	42	1,15 [0,58-2,27]	
M2 (durée)	45	0,71 [0,34-1,48]			
p de tendance		p = 0,138			
<b>Sulfonylurées</b>	Chlorimuron-éthyle	Non exposés	180	1 [réf]	Bonner et coll., 2017
		Q1	21	1,09 [0,69-1,72]	
		Q2	21	0,97 [0,62-1,51]	
		Q3	20	1,04 [0,65-1,68]	
		Q4	16	1,69 [1,00-2,83]	
		p de tendance		p = 0,294	
		Adénocarcinomes			
		M1 (durée)	13	1,03 [0,55-1,95]	
		M2 (durée)	6	0,77 [0,33-1,82]	
		p de tendance		p = 0,415	
		Non-adénocarcinomes			
		M1 (durée)	29	0,98 [0,65-1,48]	
M2 (durée)	30	1,49 [0,99-2,25]			
p de tendance		p = 0,047			

**Tableau II : (suite)**

Familles chimiques	Substance active	Exposition	Cas	RR (IC à 95 %)	Référence		
<b>Insecticides</b>							
<b>Organochlorés</b>	DDT	Non exposés	140	1 [réf]	Bonner et coll., 2017		
		Q1	29	1,01 [0,68-1,52]			
		Q2	27	0,96 [0,63-1,45]			
		Q3	25	0,99 [0,64-1,53]			
		Q4	26	1,46 [0,95-2,25]			
		p de tendance		p = 0,506			
		Adénocarcinomes					
		M1 (durée)	17	1,00 [0,56-1,80]			
		M2 (durée)	15	1,52 [0,82-2,84]			
		p de tendance		p = 0,424			
		Non-adénocarcinomes					
		M1 (durée)	45	0,99 [0,79-1,42]			
		M2 (durée)	30	1,11 [0,73-1,69]			
	p de tendance		p = 0,961				
	Dieldrine	Non exposés	230	1 [réf]	Bonner et coll., 2017		
		T1	5	1,01 [0,42-2,47]			
		T2	4	0,50 [0,18-1,34]			
		T3	7	2,06 [0,95-4,43]			
		p de tendance		p = 0,880			
		Lindane	Non exposés	213		1 [réf]	Bonner et coll., 2017
			Q1	8		0,60 [0,29-1,28]	
	Q2		12	1,09 [0,59-2,00]			
	Q3		7	0,94 [0,44-2,01]			
Q4	10		1,60 [0,82-3,14]				
p de tendance			p = 0,754				
Toxaphène	Non exposés	196	1 [réf]	Bonner et coll., 2017			
	T1	16	1,04 [0,62-1,73]				
	T2	17	1,56 [0,94-2,57]				
	T3	18	1,26 [0,77-2,06]				
	p de tendance		p = 0,734				
	<b>Organophosphorés</b>	Diazinon	Non exposés		199	1 [réf]	Jones et coll., 2015
T1			22	1,09 [0,61-1,53]			
T2			27	0,99 [0,66-1,52]			
T3			37	1,41 [0,98-2,04]			
p de tendance				p = 0,08			
Adénocarcinomes							
M1			10	1,17 [0,57-2,39]			
M2			13	1,43 [0,76-2,69]			
p de tendance				p = 0,14			
Épidermoïdes							
M1			9	0,98 [0,48-1,98]			
M2			10	0,89 [0,45-1,76]			
p de tendance				p = 0,54			
Petites cellules							
M1			4	0,63 [0,22-1,76]			
M2			11	1,36 [0,68-2,71]			
p de tendance				p = 0,18			
Autres							
M1	10	1,06 [0,49-2,29]					
M2	17	1,50 [0,84-2,69]					
p de tendance		p = 0,19					

Tableau II : (suite)

Familles chimiques	Substance active	Exposition	Cas	RR (IC à 95 %)	Référence	
	Malathion	Non exposés	78	1 [réf]	Bonner et coll., 2017	
		Q1	40	0,99 [0,61-1,61]		
		Q2	57	1,02 [0,72-1,43]		
		Q3	44	1,18 [0,81-1,72]		
		Q4	43	1,37 [0,94-2,00]		
		p de tendance		p = 0,197		
		Adénocarcinomes				
		M1 (durée)	32	1,07 [0,60-1,90]		
		M2 (durée)	18	0,86 [0,46-1,62]		
		p de tendance		p = 0,528		
		Non-adénocarcinomes				
		M1 (durée)	72	1,08 [0,74-1,57]		
		M2 (durée)	62	1,31 [0,91-1,90]		
		p de tendance		p = 0,041		
	Parathion	Non exposés	211	1 [réf]	Bonner et coll., 2017	
		Q1	11	1,58 [0,86-2,91]		
		Q2	9	1,37 [0,70-2,69]		
		Q3	7	1,82 [0,86-3,89]		
		Q4	8	1,20 [0,58-2,47]		
		p de tendance		p = 0,049		
<b>Fongicides</b>						
<b>Dithiocarbamates</b>	Manèbe/ mancozèbe	Non exposés	214	1 [réf]	Bonner et coll., 2017	
		Q1	11	3,21 [1,74-5,91]		
		Q2	6	0,91 [0,40-2,06]		
		Q3	9	1,44 [0,74-2,81]		
		Q4	7	0,86 [0,40-1,83]		
		p de tendance		p = 0,436		
<b>Fumigants</b>						
<b>Hydrocarbures aliphatiques bromés</b>	Dibromure d'éthylène	Non exposés	228	1 [réf]	Bonner et coll., 2017	
		Q1	5	0,95 [0,39-2,30]		
		Q2	5	2,72 [1,12-6,64]		
		Q3	6	2,03 [0,90-4,58]		
		Q4	3	0,84 [0,27-2,62]		
		p de tendance		p = 0,277		

M1 : indice d'exposition cumulée < médiane ; M1 (durée) : durée cumulée (nombre de jours d'exposition vie entière) < médiane ; M2 : indice d'exposition cumulée ≥ médiane ; M2 (durée) : durée cumulée ≥ médiane ; Q1-Q4 : quartiles croissants de l'indice d'exposition cumulée (somme des jours d'exposition vie entière pondérée par l'intensité) ; T1-T3 : terciles croissants de l'indice d'exposition cumulée

**Tableau III : Principales études sur les applicateurs dans l'AHS : associations négatives ou absence d'association**

Familles chimiques	Substance active	Références
<b>Herbicides</b>		
<b>Phénoxyherbicides</b>	2,4-D, 2,4,5-T, dicamba	Bonner et coll., 2017 ; Lerro et coll., 2020
<b>Chloroacétamides</b>	Alachlore, métolachlore	Silver et coll., 2015 ; Lerro et coll., 2020
<b>Triazines</b>	Atrazine, cyanazine, métribuzine	Bonner et coll., 2017
<b>Organophosphorés</b>	EPTC	Bonner et coll., 2017
<b>Toluidines</b>	Trifluraline	Bonner et coll., 2017
<b>Thiocarbamates</b>	Butilate	Bonner et coll., 2017
<b>Imidazolinones</b>	Imazéthapyr	Bonner et coll., 2017
<b>Ammoniums quaternaires</b>	Paraquat, huile de pétrole	Bonner et coll., 2017
<b>Aminophosphonate glycine</b>	Glyphosate	Bonner et coll., 2017
<b>Insecticides</b>		
<b>Carbamates</b>	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran	Bonner et coll., 2017
<b>Organochlorés</b>	Aldrine, chlordane, heptachlore	Bonner et coll., 2017
<b>Organophosphorés</b>	Chlorpyrifos, coumaphos, dichlorvos, fonofos, phorate, terbufos	Bonner et coll., 2017
<b>Pyréthrinoïdes</b>	Perméthrine (cultures), perméthrine (animaux)	Bonner et coll., 2017
<b>Fongicides</b>		
<b>Carbamates</b>	Bénomyl	Bonner et coll., 2017
<b>Thiophthalimides</b>	Captane	Bonner et coll., 2017
<b>Isophthalonitriles</b>	Chlorothalonil	Bonner et coll., 2017
<b>Acylalanines</b>	Métalaxyl	Bonner et coll., 2017
<b>Fumigants</b>		
<b>Hydrocarbures aliphatiques bromés</b>	Bromure de méthyle	Bonner et coll., 2017

## RÉFÉRENCES

- Un ou plusieurs auteurs sont affiliés à une industrie des phytosanitaires.

Acquavella J, Olsen G, Cole P, *et al.* Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998 ; 8 : 64-74. •

Acquavella JF, Delzell E, Cheng H, *et al.* Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 680-5. •

Alavanja MCR, Dosemeci M, Samanic C, *et al.* Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 876-85.

- Amre DK, Infante-Rivard C, Dufresne A, *et al.* Case-control study of lung cancer among sugar cane farmers in India. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 548-52.
- Bardin-Mikolajczak A, Lissowska J, Zaridze D, *et al.* Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study. *Cancer Causes Control* 2007 ; 18 : 645-54.
- Beane Freeman LE, DeRoos AJ, Koutros S, *et al.* Poultry and livestock exposure and cancer risk among farmers in the agricultural health study. *Cancer Causes Control* 2012 ; 23 : 663-70.
- Ben Khedher S, Neri M, Guida F, *et al.* Occupational exposure to endotoxins and lung cancer risk: results of the ICARE Study. *Occup Environ Med* 2017 ; 74 : 667-79.
- Boers D, Portengen L, Bueno-de-Mesquita HB, *et al.* Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2010 ; 67 : 24-31.
- Bonner MR, Freeman LEB, Hoppin JA, *et al.* Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 544-51.
- Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, *et al.* Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Occup Environ Med* 2018 ; 75 : 776-85.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424.
- Brüske-Hohlfeld I, Mühner M, Pohlabein H, *et al.* Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 384-95.
- Bucchi L, Nanni O, Ravaioli A, *et al.* Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from northern Italy. *J Occup Environ Med* 2004 ; 46 : 249-56.
- Burns C, Bodner K, Swaen G, *et al.* Cancer incidence of 2,4-D production workers. *Int J Environ Res Public Health* 2011 ; 8 : 3579-90. •
- Chan-Yeung M, Koo LC, Ho JC-M, *et al.* Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong. *Lung Cancer* 2003 ; 40 : 131-40.
- Cocco P, Fadda D, Billai B, *et al.* Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 9588-94.
- Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, *et al.* Mortality rates among workers exposed to dioxins in the manufacture of pentachlorophenol. *J Occup Environ Med* 2009 ; 51 : 1212-9. •
- Corbin M, McLean D, Mannetje fA, *et al.* Lung cancer and occupation: A New Zealand cancer registry-based case-control study. *Am J Ind Med* 2011 ; 54 : 89-101.
- Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides.* Saint-Maurice (Fra), 2016 : 274 p : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).

de Stefani E, Kogevinas M, Boffetta P, *et al.* Occupation and the risk of lung cancer in Uruguay. *Scand J Work Environ Health* 1996 ; 22 : 346-52.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Saint-Maurice (Fra), 2019 : 372 p : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).

Delva F, Brochard P, Paireon J-C. Les facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires Quelle surveillance médicale après exposition à des cancéro-gènes pulmonaires professionnels ? *Rev Malad Respir Actual* 2017 ; 9 : 94-9.

Demers PA, Davies HW, Friesen MC, *et al.* Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). *Cancer Causes Control* 2006 ; 17 : 749-58.

Fincham SM, Hanson J, Berkel J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. *Cancer* 1992 ; 69 : 1276-85.

Frost G, Brown T, Harding A-H. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med (Lond)* 2011 ; 61 : 303-10.

Ganesh B, Sushama S, Monika S, *et al.* A case-control study of risk factors for lung cancer in Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011 ; 12 : 357-62.

Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, *et al.* Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *J Occup Environ Med* 2011 ; 53 : 1068-77.

IARC. *Some organophosphate insecticides and herbicides.* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 112. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2017 : 464 p.

IARC. *Outdoor air pollution.* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 109. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2016 : 444 p.

IARC. *Arsenic, metals, fibres, and dusts.* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012 : 465 p.

IARC. *Tobacco smoke and involuntary smoking.* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2004 : 1438 p.

IARC. *Occupational exposures in spraying and application of insecticides.* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 53. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1991 : 45-92.

Jahn I, Ahrens W, Brüske-Hohlfeld I, *et al.* Occupational risk factors for lung cancer in women: Results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1999 ; 36 : 90-100.

Jöckel K-H, Ahrens W, Wichmann H-E, *et al.* Occupational and environmental hazards associated with lung cancer. *Int J Epidemiol* 1992 ; 21 : 202-13.

- Jones DR, Sutton AJ, Abrams KR, *et al.* Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2009 ; 66 : 7-15.
- Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, *et al.* Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med* 2015 ; 72 : 496-503.
- Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, *et al.* Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer* 2017 ; 17 : 343.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, *et al.* Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 1061-75.
- Lauzeille D, Marchand J-L, Ferrand M. *Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité. Outil méthodologique pour l'épidémiologie.* Saint-Maurice (Fra), 2009 : 208 p : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).
- Lee DJ, Fleming LE, LeBlanc WG, *et al.* Occupation and lung cancer mortality in a nationally representative U.S. cohort: The National Health Interview Survey (NHIS). *J Occup Environ Med* 2006a ; 48 : 823-32.
- Lee WJ, Baccarelli A, Tretiakova M, *et al.* Pesticide exposure and lung cancer mortality in Leningrad province in Russia. *Environ Int.* 2006b ; 32 : 412-6.
- Lemarchand C, Tual S, Leveque-Morlais N, *et al.* Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol* 2017 ; 49 : 175-85.
- Lenters V, Basinas I, Beane-Freeman L, *et al.* Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 523-55.
- Lerro CC, Hofmann JN, Andreotti G, *et al.* Dicamba use and cancer incidence in the agricultural health study: an updated analysis. *Int J Epidemiol* 2020.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes Control* 2019 ; 30 : 311-22.
- Lerro CC, Andreotti G, Koutros S, *et al.* Alachlor use and cancer incidence in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 950-8.
- Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, *et al.* Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1167-75.
- Levin LI, Zheng W, Blot WJ, *et al.* Occupation and lung cancer in Shanghai: a case-control study. *Br J Ind Med* 1988 ; 45 : 450-8.
- Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, *et al.* International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014 ; 84 : 13-22.
- Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, *et al.* A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environ Health* 2017 ; 16 : 95.

- Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 Suppl 2 : 683-8.
- MacArthur AC, Le ND, Fang R, *et al.* Identification of occupational cancer risk in British Columbia: A population-based case-control study of 2,998 lung cancers by histopathological subtype. *Am J Ind Med* 2009 ; 52 : 221-32.
- MacFarlane E, Benke G, Del Monaco A, *et al.* Causes of death and incidence of cancer in a cohort of Australian pesticide-exposed workers. *Ann Epidemiol* 2010 ; 20 : 273-80.
- MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, *et al.* Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A* 2003 ; 66 : 501-17.
- MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, *et al.* Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002 ; 44 : 1048-58.
- MacMahon B, Monson RR, Wang HH, *et al.* A second follow-up of mortality in a cohort of pesticide applicators. *J Occup Med* 1988 ; 30 : 429-32.
- Mannetje A, McLean D, Cheng S, *et al.* Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 34-40.
- Mastrangelo G, Grange JM, Fadda E, *et al.* Lung cancer risk: effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. *Am J Epidemiol* 2005 ; 161 : 1037-46.
- Matos E, Vilensky M, Mirabelli D, *et al.* Occupational exposures and lung cancer in Buenos Aires, Argentina. *J Occup Environ Med* 2000 ; 42 : 653-9.
- McHugh MK, Kachroo S, Liu M, *et al.* Assessing environmental and occupational risk factors for lung cancer in Mexican-Americans. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 2157-64.
- Nanni O, Ravaioli A, Bucchi L, *et al.* Relative and absolute cancer mortality of women in agriculture in northern Italy. *Eur J Cancer Prev* 2005 ; 14 : 337-44.
- Pesatori AC, Sontag JM, Lubin JH, *et al.* Cohort mortality and nested case-control study of lung cancer among structural pest control workers in Florida (United States). *Cancer Causes Control* 1994 ; 5 : 310-8.
- Pezzotto SM, Poletto L. Occupation and histopathology of lung cancer: A case-control study in Rosario, Argentina. *Am J Ind Med* 1999 ; 36 : 437-43.
- Preller L, Balder HF, Tielemans E, *et al.* Occupational lung cancer risk among men in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2008 ; 65 : 249-54.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, *et al.* Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009 ; 48 : 646-790.
- Purdue MP, Järholm B, Bergdahl IA, *et al.* Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand J Work Environ Health* 2006 ; 32 : 270-5.
- Rafnsson V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health* 2006 ; 32 : 185-9.

- Ruder AM, Yiin JH. Mortality of US pentachlorophenol production workers through 2005. *Chemosphere* 2011 ; 83 : 851-61.
- Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants. *Am J Ind Med* 1996 ; 29 : 143-51.
- Settimi L, Comba P, Bosia S, *et al.* Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* 2001 ; 14 : 339-47.
- Settimi L, Comba P, Carrieri P, *et al.* Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 1999 ; 36 : 135-41.
- Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, *et al.* Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 2630-43.
- Tual S, Lemarchand C, Boulanger M, *et al.* Exposure to farm animals and risk of lung cancer in the AGRICAN cohort. *Am J Epidemiol* 2017 ; 186 : 463-72.
- van Amelsvoort LGPM, Slangen JJM, Tsai SP, *et al.* Cancer mortality in workers exposed to dieldrin and aldrin: over 50 years of follow up. *Int Arch Occup Environ Health* 2009 ; 82 : 217-25.
- Veglia F, Vineis P, Overvad K, *et al.* Occupational exposures, environmental tobacco smoke, and lung cancer. *Epidemiology* 2007 ; 18 : 769-75.
- Zahm SH, Brownson RC, Chang JC, *et al.* Study of lung cancer histologic types, occupation, and smoking in Missouri. *Am J Ind Med* 1989 ; 15 : 565-78.
- Zhao G, Ronda E, Cea L, *et al.* Mortality by cause of death and risk behaviors in farmers versus non-farmers: the importance of avoiding the healthy worker effect. *Int Arch Occup Environ Health* 2019 ; 92 : 599-608.