

# Exposition aux pesticides : quels risques pour la santé des agriculteurs ? : une revue systématique de la littérature

Marie-Elodie Heckel

▶ **To cite this version:**

Marie-Elodie Heckel. Exposition aux pesticides : quels risques pour la santé des agriculteurs ? : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298550

**HAL Id: hal-03298550**
**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298550**

Submitted on 18 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2019

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale
par

**Marie-Elodie HECKEL**

Le 3 juillet 2019

# Exposition aux pesticides : quels risques pour la santé des agriculteurs ?

## Une revue systématique de la littérature

**Examinateurs de la thèse :**

| | |
|---|---|
| Monsieur le Professeur Jean-Dominique de KORWIN | Président et juge |
| Madame la Professeure Gisèle KANNY | Juge |
| Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN | Juge |
| Madame le Docteur Isabelle THAON | Juge |
| Monsieur le Docteur Jean-Michel MARTY | Directeur et juge |

**Président de l'Université de Lorraine** :
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine** :
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Julien SCALA-BERTOLA
*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Guillaume VOGIN
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
*PACES* : Dr Mathias POUSSEL
*International* : Pr Jacques HUBERT
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Président de Conseil Pédagogique* : Pr Louise TYVAERT
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

## PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre-CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE- Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ- Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE- Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER- Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC- Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

**1re sous-section :** ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
**2e sous-section :** ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
**3e sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

**1re sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
**2e sous-section :** ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

**1re sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
**2e sous-section :** ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
**3e sous-section** ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
**4e sous-section :** ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

**1re sous-section :** ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
**2e sous-section :** ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
**3e sous-section :** ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

**1re sous-section :** ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
**4e sous-section :** ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1re sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
**2e sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
**3e sous-section :** ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
**4e sous-section :** ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1re sous-section :** ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2e sous-section :** ***(Médecine intensive-réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3e sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4e sous-section :** ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1re sous-section :** ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

**2e sous-section :** ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3e sous-section :** ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

**4e sous-section :** ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

**5e sous-section :** ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

**50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1re sous-section :** ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2e sous-section :** ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3e sous-section :** ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4e sous-section :** ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1re sous-section :** ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2e sous-section :** ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3e sous-section :** ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4e sous-section :** ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1re sous-section :** ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2e sous-section :** ***(Chirurgie viscérale et digestive)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3e sous-section :** ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4e sous-section :** ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**
**1re sous-section :** ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
**3e sous-section :** ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
**1re sous-section :** ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
**2e sous-section :** ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
**3e sous-section :** ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
**4e sous-section :** ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**
**1re sous-section :** ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
**2e sous-section :** ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
**3e sous-section :** ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie***
Professeure Muriel BRIX

**==========**
## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

**61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Professeur Walter BLONDEL

**64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**
Professeure Céline HUSELSTEIN

**==========**
## PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

**==========**
## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

**42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**
**1re sous-section :** ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

**43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**
**1re sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

**44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**
**1re sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
**2e sous-section** : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

**45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**
**1re sous-section :** ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
***2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)***
Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**
**1re sous-section :** ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
**2e sous-section** ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
**3e sous-section** ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

**47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**
**1re sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
**2e sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
**4e sous-section :** ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

**48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
**1e sous-section :** ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
**2e sous-section :** ***(Médecine intensive-réanimation)***
Docteur Antoine KIMMOUN
**3e sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**
**1re sous-section** : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
**4e sous-section** : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**
**3e sous-section :** ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
**4e sous-section :** ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

**52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**
**1re sous-section :** ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
**2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**
Docteur Cyril PERRENOT

**54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
**4e sous-section :** ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
**5e sous-section :** ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**
**1re sous-section :** ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**
Monsieur Vincent LHUILLIER

**7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**
Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**
Madame Joëlle KIVITS

**64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66e Section : PHYSIOLOGIE**
Monsieur Nguyen TRAN

**69e Section : NEUROSCIENCES**
Madame Sylvie MULTON

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
*Université de Montréal (Canada)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*
Professeur Brian BURCHELL (2007)
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
*Université de Wuhan (CHINE)*
Professeur David ALPERS (2011)
*Université de Washington (U.S.A)*
Professeur Martin EXNER (2012)
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

***A notre Maître et Président du Jury,***

**Monsieur le Professeur Jean-Dominique de KORWIN**
**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Médecine interne**

Merci de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

***A notre Maître et Juge,***

**Madame le Professeur Gisèle KANNY**
**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Médecine interne, Immunologie Clinique et Allergologie**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

***A notre Maître et Juge,***

**Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN**
**Professeur d'Epidémiologie et de Santé Publique**

Nous vous exprimons nos profonds remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez trouvez ici le témoignage de notre sincère considération.

***A notre Maître et Juge,***

**Madame le Docteur Isabelle THAON**
**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier en santé au travail**

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

***A notre Juge et Directeur de thèse,***

**Monsieur le Docteur Jean-Michel MARTY**
**Docteur en Médecine Générale, Maître de Conférences Associé**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour vos conseils et votre soutien.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime et de mes sincères remerciements.

**A tous les médecins généralistes et spécialistes, professeurs, assistants et internes qui ont participé à ma formation,**

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon cursus et de m'avoir transmis vos connaissances.

**A toutes les infirmières, aide-soignantes et secrétaires médicales que j'ai croisées durant mon externat et mon internat** et qui m'ont marqué par leur bienveillance et leur réconfort, souvent sans le savoir. Merci à vous.

# REMERCIEMENTS PERSONNELS


## A ma famille

A mes parents. A ma mère, la meilleure, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour ton amour inconditionnel et ton soutien indéfectible durant toutes ces années. Merci de ne m'avoir jamais laissée céder au découragement.
A mon père, qui m'a donné l'idée et l'envie de prendre soin des autres depuis ma tendre enfance. Ta retraite est bien méritée !
Je vous aime.

A mon frère Marc et notre Chouchou adorée, à ma sœur Véro et à mes nièces Perrine et Juliette, merci pour ces bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A Yann, merci de partager ma vie. Pour ton soutien et ta tendresse, merci de m'avoir supporté tout au long de ce travail, et de t'être chargé de la mise en page ! A tous nos beaux moments passés ensemble et à ceux qui nous attendent. Je t'aime.

A Myriam, pour tous ces souvenirs à tes côtés et tout ce que tu as déjà fait pour moi.

A mes grands-parents, Babeba et Mamema, qui seraient sans doute fiers de moi et qui me manqueront toujours. Ainsi qu'à Mamie et Papy.

A mes cousins et cousines, Laurence, David, Dominique, Manue, Danièle, Anne-Line, Mathieu, Nicolas et Anna.

A mes oncles et tantes, Tonton Miaou (qui le restera toujours, même sans un poil sur le caillou…) et Martine, Pierre et Lina, Christophe et Assila, Hubert, Charles et Marie-Rose. A ma marraine Sylvie.

A Léa, ma filleule.

A ma belle-famille, Annie et Pascal, William et Patience, Sabrina et Aurélie.

## A mes amis

A Angèle, Sandra, Lucie, Edona, Noémie et Yohann, Jimmy, Lulu, Cécilia, Romain, Aline et Stéphane, Sandrine et Florian, Aurore, Séverine, Claire, Florent et Alix.

A Joy, pour sa joie de vivre et sa complicité.

Et enfin à Bouboule pour sa compagnie lors de toutes ces journées assidues passées fidèlement sur mon bureau !

# SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

**LISTE DES TABLEAUX** ..... 18

**LISTE DES FIGURES** ..... 18

**LISTE DES ANNEXES** ..... 18

**LISTE DES ABREVIATIONS** ..... 19

**I. INTRODUCTION** ..... 20

**II. OBJECTIF** ..... 22

**III. MATERIEL ET METHODE** ..... 23

A. Protocole ..... 23

B. Critères d'éligibilité ..... 23

1. Critères d'inclusion ..... 23

2. Critères d'exclusion ..... 24

C. Sources d'information ..... 25

1. Recherche par base de données ..... 25

2. Recherche manuelle ..... 25

D. Stratégie de recherche ..... 26

1. Traduction et choix des mots-clés ..... 26

2. Equations de recherche ..... 27

E. Sélection des études ..... 29

F. Extraction des données ..... 29

G. Evaluation des études ..... 29

H. Analyse des données ..... 30

**IV. RESULTATS** ..... 31

A. Sélection des articles ..... 31

B. Articles inclus dans la revue et principaux résultats ..... 31

**V. DISCUSSION** ..... 91

A. Forces et limites de la revue ..... 91

1. Limites ..... 91
2. Forces ..... 91
B. Discussion des résultats ..... 92
1. Cancers solides ..... 92
2. Pathologies hématologiques ..... 97
3. Pathologies neurologiques ..... 99
4. Pathologies psychiatriques ..... 102
5. Pathologies métaboliques ..... 103
6. Pathologies respiratoires ..... 104
7. Autres pathologies ..... 106
8. Pesticides particuliers ..... 109
C. Perspectives pour le médecin généraliste ..... 111
1. Prévention primaire ..... 111
2. Prévention secondaire ..... 111
3. Déclaration en maladie professionnelle ..... 112

**VI. CONCLUSION** ..... 114

**VII. BIBLIOGRAPHIE** ..... 115

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche ..... 27

Tableau 2 : Equations de la recherche manuelle ..... 28

Tableau 3 : Etudes françaises ..... 33

Tableau 4 : Etudes de cohortes ..... 43

Tableau 5 : Etudes cas témoins ..... 64

Tableau 6 : Etudes transversales ..... 85

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux ..... 32

# LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Familles chimiques de pesticides ..... 125

ANNEXE 2 : Principales catégories de pesticides utilisés ..... 126

ANNEXE 3 : Grille STROBE ..... 127

ANNEXE 4 : Niveaux de preuve scientifique HAS ..... 129

ANNEXE 5 : Bilan des études analysées par l'INSERM complétées des études de notre travail sur l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue d'une pathologie chez l'adulte ..... 130

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AHS** : *Agricultural Health Study*
**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
**BDSP** : Base de données en santé publique
**DGAL** : Direction générale de l'alimentation
**HAS** : Haute Autorité de Santé
**INMA** : Institut national de médecine agricole
**INRS** : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
**LMR** : Limite maximale de résidu
**LNH** : Lymphome non hodgkinien
**MM** : Myélome multiple
**OC** : Organochloré
**OP** : Organophosphoré
**SAU** : Surface agricole utilisée
**SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique
**STROBE** : *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
**SUDOC :** Système universitaire de documentation
**UIPP** : Union des industries de la protection des plantes
**WOS** : *Web of science*

# I. INTRODUCTION

Le terme pesticide vient des mots latins caedere, « tuer », et pestis, signifiant « fléau ».

Selon le Medical Subject Headings (MeSH), les pesticides sont des produits chimiques très divers utilisés pour détruire des fléaux de toute sorte et incluent plusieurs types tels que fongicides, insecticides, rodenticides. (« Chemicals used to destroy pests of any sort. The concept includes fungicides; insecticides; rodenticides; etc. »).

Ils sont destinés à repousser, détruire ou combattre les ravageurs (y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales) et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux (1).

La grande majorité des pesticides utilisés en France, sont des produits phytopharmaceutiques, principalement utilisés en milieu agricole. Ils sont généralement utilisés pour le contrôle ou l'élimination d'organismes vivants, animaux ou végétaux, considérés comme nuisibles en agriculture, en quantités parfois très importantes (2).

Une large utilisation des pesticides depuis le milieu du 20ème siècle a conduit à leur dissémination dans tous les milieux de l'environnement et pour certains à une persistance sur le long terme (3). L'exposition et l'imprégnation de la population est avérée, en témoigne la présence de pesticides dans les fluides biologiques, sang, urines et cheveux (4).

La France, premier pays agricole de l'Union Européenne et l'un des principaux utilisateurs de pesticides en Europe et dans le monde, est particulièrement concernée par cette problématique (5,6). La question se pose de manière encore plus cruciale chez les exploitants agricoles qui sont amenés à manipuler, parfois massivement, de nombreuses substances tout au long de leur carrière.

L'action des pesticides n'est jamais totalement spécifique d'un nuisible, en attestent les cas d'intoxication aigue accidentelles ou volontaires. Des études scientifiques suggèrent également depuis plusieurs dizaines d'années qu'une exposition chronique à de plus faibles doses même conformes à la réglementation, pourrait également être néfaste pour la santé (7).

Leur impact sur l'environnement et la santé et désormais médiatisé et suscite une inquiétude croissante dans l'opinion publique.
Ces dernières années, les médecins généralistes français se sont vus progressivement interpellés dans leur pratique, tant comme cliniciens que comme médiateurs et acteurs de prévention auprès de leurs patients, sur les risques sanitaires et environnementaux (8).
Cependant, dans le cadre de leur formation initiale, seul 5 % des MG déclarent avoir reçus une formation ou suivi un diplôme universitaire en santé environnement. Les

MG évoquent spontanément l'utilisation des pesticides comme l'un des principaux risques environnementaux. Lors de leurs consultations, les MG se déclarent diversement sollicités par leurs patients sur des inquiétudes, questions, demandes de conseils relatifs aux risques pour la santé liés à l'environnement : 84 % ont été interrogés au moins une fois au sujet des cancers d'origine environnementale, 72 % sur les risques alimentaires liés aux pesticides.
La quasi-totalité des MG partage l'idée qu'ils ont un rôle important à jouer dans l'information de leurs patients et la moitié d'entre eux déclare souvent donner des conseils de prévention. Cependant ils ne sont que 6 % à s'estimer tout à fait en mesure de le faire, et les risques liés aux pesticides représentent une des principales thématiques leur posant difficulté (8).

D'un autre côté, les agriculteurs sont peu informés des effets des pesticides sur leur santé, comme l'a pointé en 2014 le rapport de l'ANSES (9).
De plus, les actions de conseil et formation des utilisateurs de pesticides sont le plus souvent délivrés par des personnes appartenant à des entreprises ayant des activités commerciales concernant des biens agricoles et pouvant bénéficier de l'utilisation des pesticides. Ce déficit de données indépendantes pourrait faire croire à l'absence de problème et induire un sentiment de sécurité. Or de nombreuses études épidémiologiques réalisées au niveau international auprès de populations du secteur agricole ont mis en évidence une relation significative entre les expositions aux pesticides et certaines pathologies chroniques. Ces liens ont été inventoriés par une expertise collective de l'INSERM qui s'était appuyée sur les données issues de la littérature scientifique disponible en date du premier semestre 2012 (2).

La revue Prescrire a publié en 2014 un article s'appuyant sur le rapport de l'INSERM, alertant ses lecteurs sur la forte présomption d'effets néfastes de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine (10).
En effet, selon l'INSERM, les données recensées permettent de conclure à une présomption forte de lien entre une exposition professionnelle aux pesticides et les lymphomes non hodgkiniens (LNH), le myélome multiple, le cancer de la prostate et la maladie de Parkinson. Une présomption moyenne de lien existe également avec les leucémies, la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs et les troubles de la fertilité. Une présomption faible a été retenue chez les adultes en milieu agricole pour la maladie de Hodgkin, le cancer du testicule, les tumeurs cérébrales, les mélanomes cutanés, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et les troubles anxiodépressifs.
Il existe également une présomption forte de lien entre les expositions maternelles pendant la grossesse et pendant l'enfance, et un risque accru de leucémie.

La publication la plus récente synthétise les données disponibles jusqu'en 2012 (2).
Or depuis cette date, plusieurs études ont été publiées sur ce sujet au coeur des préoccupations.
Dans ce contexte, il a semblé pertinent de dresser un état des lieux des connaissances scientifiques actuelles sur les risques pour la santé que représente la présence des pesticides dans l'environnement des personnes les plus exposées : les agriculteurs.

# II. OBJECTIF

L'objectif principal de notre travail de thèse était de réaliser un état des lieux des risques des pesticides sur la santé des agriculteurs au regard des données factuelles et actuelles de la science en 2018, dans l'objectif secondaire de fournir une information claire et mise à jour aux médecins généralistes.

Pour répondre à notre sujet d'intérêt, nous avons adopté une démarche scientifique systématique et rigoureuse particulière : la revue systématique de la littérature.

# III. MATERIEL ET METHODE

## A. *Protocole*

Notre méthodologie a suivi les règles d'élaboration et de publication définies par le manuel Cochrane (11), réputées pour leur rigueur méthodologique, ainsi que celles du modèle PRISMA 2009 (12).

Tout d'abord, nous avons effectué une recherche exhaustive de toutes les études (publiées et non publiées) répondant à notre question clinique d'intérêt, puis nous avons analysé et évalué de façon critique la qualité méthodologique des études finalement sélectionnées. Enfin, la synthèse des résultats nous a permis de formuler nos conclusions en répondant à notre question de recherche.

Cette revue a couvert les articles publiés du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2018. Le travail de recherche et d'analyse a été effectué par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse.

Notre question de recherche, claire et définie a priori, a pu être décomposée selon le modèle PICO :

- Patients : agriculteurs
- Intervention évaluée : exposition aux pesticides
- Comparaison : s'agissant d'une revue systématique de la littérature, aucun élément comparateur n'a été utilisé lors de la conception de notre étude puisqu'il s'agit d'un état des lieux sur une question donnée
- Outcomes (« résultats » en anglais) : effets cliniques sur la santé

## B. *Critères d'éligibilité*

### 1. Critères d'inclusion

**Population cible** : femmes et hommes âgés de plus de 18 ans travaillant et/ou vivant sur une exploitation agricole quels que soient leurs statuts (chefs d'exploitations, non-salariés, conjoints collaborateurs ou encore salariés permanents ou temporaires) ayant été exposé lors de leur profession

**Type d'intervention** : exposition de la population cible aux pesticides.

Type d'exposition : toute exposition professionnelle directe liée à l'utilisation des pesticides (mélange, épandage…) qu'elle soit à l'extérieur ou à l'intérieur d'un bâtiment, et quelle que soit la voie d'exposition (cutanée, respiratoire, digestive)

Types de pesticides : pesticides utilisés ou ayant été utilisés en France, définis de la façon suivante :

Substance remplissant les trois critères suivants :

-mentionnée dans le « *Compendium of Pesticide Common Names* »

-relevant de la réglementation européenne des produits phytopharmaceutiques (13)

-autorisée sur le marché français ou ayant été retirée du marché français après plusieurs années d'utilisation, le statut de chaque substance ayant été défini grâce à la base de données E-phy (14).

Les études ne précisant pas les pesticides étudiés étaient également incluses à condition qu'elles soient françaises, afin de ne pas trop s'éloigner des pratiques agricoles de notre pays.

Les pesticides inclus faisaient partie de la réglementation des produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires (90% des pesticides), les biocides n'étant par définition pas utilisés dans l'agriculture.

**Effet étudié :** tout syndrome ou pathologie.

**Types d'études** : études épidémiologiques observationnelles analytiques quel que soit le nombre de biais à condition qu'elles permettent de répondre à la question de recherche

**Dates de publication** : études publiées ou non publiées entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018, soit une analyse de la littérature portant sur 7 années

**Langues** : français ou anglais, en accord avec les compétences linguistiques de l'auteur.

**Critères géographiques** : études françaises et internationales.

### 2. Critères d'exclusion

**Population :** les études animales étant donné l'objectif et les destinataires de la revue, les études portant sur des enfants,

**Types de pesticides :** pesticides dont la substance ou au moins la classe chimique n'était pas précisée, médicaments et produits à usage vétérinaire ou à usage humain, adjuvants

**Type d'exposition** : intoxication volontaire, exposition non professionnelle, exposition aigue, car ne permettant pas de répondre à l'objectif de prévention de la revue, les activités de jardinage ou de loisir.

**Types d'études** : études ne permettant pas de répondre à la question de recherche.

**Effet étudié** : effet moléculaire, biologique ou génétique sans répercussion clinique, symptôme non spécifique.

## *C. Sources d'information*

Les sources de données bibliographiques interrogées pour rechercher les données probantes sur notre sujet d'intérêt étaient volontairement multiples afin de maximiser le rappel de la littérature sur le sujet et de minimiser les biais qui découlent de l'opération. Dans un souci organisationnel, un logiciel de gestion des références bibliographiques (ZOTERO°) a été utilisé tout au long de la collecte des études pertinentes de notre revue systématique.
La recherche bibliographique ne s'est faite que sur internet, aussi bien pour les publications officielles que pour la littérature grise. L'accès s'est fait grâce à une connexion via le serveur de la bibliothèque de l'université de Lorraine.

### 1. Recherche par base de données

La recherche a été réalisée sur internet en février 2018 sur les bases de données suivantes :
-Medline, via son moteur de recherche Pubmed, d'accès gratuit
-*Web of science* (WOS), service d'information universitaire en ligne donnant accès à 7 bases de données bibliographiques scientifiques pluridisciplinaires
-Cochrane, base de données spécialisée en médecine factuelle ou médecine fondée sur les preuves ou les faits (Evidence-Based Medicine)
-Banque de données en santé publique (BDSP), portail d'information en santé publique destiné aux professionnels des secteurs sanitaire et social, sa gestion est assurée par l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP, Rennes, France).

### 2. Recherche manuelle

L'exploration de la littérature grise s'est faite par une recherche manuelle sur les sites internets suivants :

- Système universitaire de Documentation (SUDOC), catalogue collectif permettant aux bibliothèques des universités françaises et autres établissements d'enseignement supérieurs de recenser les documents en leur possession.
- Catalogue et index des sites médicaux de langue française (CISMeF)
- Google scholar
- HAL, l'archive ouverte pluridisciplinaire, destinée au dépôt et à la diffusion d'articles scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, et de thèses, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les sites institutionnels suivants ont également été consultés :

- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Institut National de Médecine Agricole (INMA)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)
- Institut National de la santé et de la recherche médicale (INSERM)
- Mutualité sociale agricole (MSA)

- Institut National de l'environnement industriel et des risques (INERIS)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Académie Nationale de Médecine
- *European Food Safety Authority* (EFSA)

Les publications relatives aux cohortes agricoles ont été recherchées : Coset-MSA, AGRICAN, et le consortium international de cohortes agricoles AGRICOH

Nous avons interrogé le site **Prescrire** sur compte d'abonné en recherchant « pesticide » dans les mots-clés référencés, ainsi que le site **docdocpro** donnant accès aux articles de la Revue du Praticien, La Revue du Praticien Médecine Générale et le Concours médical.

http://www.prescrire.org/
http://www.docdocpro.fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/

Nous avons également récupéré des références parmi les bibliographies des articles trouvés, parmi les publications citant les articles trouvés ("Cited by") et parmi celles en lien avec les articles trouvés ("Related articles"), à la recherche de publications non répertoriées par le travail antérieur. Cette recherche « en boule de neige » visait à diminuer les biais de sélection ou de publication.
Dans le cadre de notre recherche électronique d'études publiées, Google scholar a été principalement utilisé pour récupérer le texte intégral des publications résultant des recherches initiales (sélectionnées sur titre et/ou abstract) ou secondaires (sélectionnées sur référencement bibliographique) sur les bases de données pré-citées, et dont le texte intégral n'était pas accessible directement sur la source de données en question.

## *D. Stratégie de recherche*

### 1. Traduction et choix des mots-clés

Les langues lues étant le français et l'anglais, nous avons procédé à la traduction des mots-clés en anglais grâce à *Health Terminology/Ontology Portal* (HeTOP). www.hetop.eu

Les mots-clés ont donc été traduits en termes appartenant au thesaurus biomédical de référence *medical subject headings* (MeSH) afin d'avoir un résultat de recherche plus pertinent dans les différentes bases de données :
- pesticides : *pesticides*
- agriculteurs *: farmers,*
- maladie des agriculteurs *: agricultural worker's diseases*

La liste de termes MeSH a ensuite été complétée en étudiant les termes utilisés dans les premières revues de la littérature trouvées, afin d'affiner nos recherches.

## 2. Equations de recherche

L'équation de recherche établie devait nous permettre de sélectionner des articles pouvant répondre à la question suivante : « Quels sont les effets des pesticides sur la santé des agriculteurs ? »
L'explosion a été choisie afin d'interroger systématiquement tous les termes spécifiques du terme MeSH générique.

**Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche**

| Bases de données | Equations de recherche | Dans | Limites |
|---|---|---|---|
| Medline | (pesticides OR insecticides OR fungicides OR herbicides OR agrochemicals) AND farmers AND epidemiology | All fields | Langages : english, french Publication dates : From 2012/01/01 to 2018/12/31 |
| | "Agricultural Workers' Diseases/chemically induced"[Mesh] | All fields | Langages : english, french Publication dates : From 2012/01/01 to 2018/12/31 |
| | "Agricultural Workers' Diseases"[Mesh]) AND "Pesticides"[Mesh] | All fields | Langages : english, french Publication dates : From 2012/01/01 to 2018/12/31 |
| Web of Science | pesticides AND « occupational exposure » AND risk | Topic | Langages : english or french Timespan : 2012-2018 |
| Cochrane | pesticides AND farmers | Title, abstract, keywords | Year first published : 2012 to 2018 |
| BDSP | (pesticide* OR insecticide* OR fungicide* OR herbicide*) AND (risk* OR effect* OR complication* OR hazard*) AND (farmer* OR farmworker* OR agricultural worker) | Tous champs | Date : 2012 à 2018 |
| | MotsCles=[Pesticide] AND MotsCles=[Risque] | Tous champs | Date : 2012 à 2018 |

**Tableau 2 : Equations de la recherche manuelle**

| Moteurs de recherche | Equations de recherche | Dans | Limites |
|---|---|---|---|
| SUDOC | pesticides ET agriculteurs | Tous les mots | Date de publication 2012-2018 |
| Cismef | pesticides | Titre et mots-clés | Dates de publication 2012 à 2018 |
| Google scholar | pesticides AND farmers | All in title | Langues : anglais, français<br>Dates de publication : 2012 à 2018 |
| HAL | pesticide* AND health* | Multicritères | Langues : anglais, français<br>Dates de publication : 2012 à 2018<br>Type de document : article, pré-publication |
| Opengrey | (pesticide* OR herbicide* OR fongicide* OR insecticide*) AND (farmer* OR "agricultural workers diseases" OR "occupational exposure") AND epidemiology | Tous champs | |
| LiSSA | ((pesticides.tl) OU (pesticides.mc)) ET ((maladies des agriculteurs.tl) OU (maladies des agriculteurs.mc)) | Titre, mots-clés et résumé | Années de publication : 2012 à 2016 |

## *E. Sélection des études*

Pour chaque base de données, tous les articles retrouvés par les équations de recherche ont été sélectionnés.
Pour la recherche manuelle ont été sélectionnés toutes les études et tous les articles faisant référence dans leur titre à l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs.
Les doublons ont ensuite été exclus.
Une deuxième sélection a été effectuée après lecture des titres et résumés, afin d'inclure les articles les plus pertinents pour répondre à la question posée.
La sélection définitive a été faite après lecture complète des articles, en fonction des critères d'inclusion prédéfinis. En cas de doute, la décision était prise après discussion avec le directeur de thèse.
Les motifs d'exclusion des études ont été détaillés dans les résultats.

## *F. Extraction des données*

Les articles ont ensuite été lus dans leur intégralité et analysés pour rechercher les données concernant les risques des pesticides sur la santé des agriculteurs.
Pour chaque étude les données ont été extraites à l'aide d'une grille de lecture construite a priori et ont été classées en différentes catégories :
-référence (titre, auteur, année de publication)
-méthodologie
-population étudiée (âge moyen, genre, taille des échantillons)
-intervention (pesticide(s) et effet(s) de santé étudié(s))
-qualité de l'étude (score, biais)
-principaux résultats

## *G. Evaluation des études*

Chaque article sélectionné a fait l'objet d'une évaluation méthodologique et d'une analyse de la qualité de l'étude.

Pour les études observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins et études transversales), la qualité du rapport a été évaluée avec la grille STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (Annexe 3)
Cette grille est composée de 34 items, répartis en six domaines. La grille STROBE est en principe une grille permettant d'évaluer la qualité du rapport et d'en souligner les points faibles par un questionnaire rédactionnel. Il ne s'agissait donc pas de notation. Nous avons tout de même choisi de faire le rapport du nombre d'items présents sur le nombre d'items totaux pour avoir une note qui a été ramenée sur 10 pour plus de lisibilité.

Les items non applicables n'ont pas été pris en compte dans le calcul du score maximal.

Pour toutes les études incluses dans cette revue de littérature, nous avons évalué le niveau de preuve scientifique et de force des recommandations. Nous nous sommes appuyés sur les grilles du guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations de la HAS, publié en avril 2013 (Annexe 4). Pour chaque étude, le niveau de preuve a été défini comme faible, intermédiaire ou fort.

## *H. Analyse des données*

Les résultats de chaque étude ont été triés selon leur significativité statistique (résultat « statistiquement significatif », « non significatif », « non précisé ») et selon le niveau de preuve de l'étude. Ils sont présentés dans des tableaux afin d'obtenir une vision globale des résultats de la revue.

Puis nous avons réalisé une synthèse par comparaison et rapprochement des données recueillies dans les tableaux. Pour chacune des pathologies examinées dans cette thèse, les résultats des études mentionnées nous ont permis d'apprécier la présomption d'un lien entre l'expositon aux pesticides et la survenue de cette pathologie. La présomption forte était généralement étayée par plusieurs études concordantes de fort niveau de preuve, à savoir méta-analyses et/ou études de cohortes prospectives bien menées. La présomption était modérée quand les résultats étaient issus d'une seule étude de cohorte prospective ou d'une étude cas-témoins nichée ou de deux études cas-témoins concordantes. La présomption faible se résumait à des données apportées généralement par une seule étude cas-témoins.

# IV. RESULTATS

## A. *Sélection des articles*

Un total de 1203 articles a été obtenu par l'interrogation des différentes bases de données et revue de la littérature grise. Il persistait 822 articles après extraction des doublons.
Après lecture des titres et des résumés, 232 articles ont été sélectionnés pour lecture intégrale, 56 ont été retenus après lecture complète. 2 articles n'ont pas pu être obtenus.

La recherche manuelle à partir de références bibliographiques a permis d'inclure 4 articles supplémentaires correspondant aux critères d'inclusion.

Au total, nous avons donc sélectionné 58 articles à analyser.

La procédure de sélection des articles ainsi que leurs motifs d'exclusion ont été présentés sous la forme d'un diagramme de flux (figure 4).

## B. *Articles inclus dans la revue et principaux résultats*

Les 58 articles retenus sont tous des publications.

10 études sont françaises dont 5 concernent la cohorte AGRICAN (AGRIculture et CANcer), et 48 sont internationales, principalement états-uniennes.

La sélection comprend 24 études cas-témoins, 8 études transversales et 26 études de cohorte dont 22 concernent une seule population, la cohorte étatsunienne d'applicateurs de pesticides et leurs épouses de l'Agricultural Health Study.

L'analyse détaillée des études retenues a été présentée sous forme de tableaux.

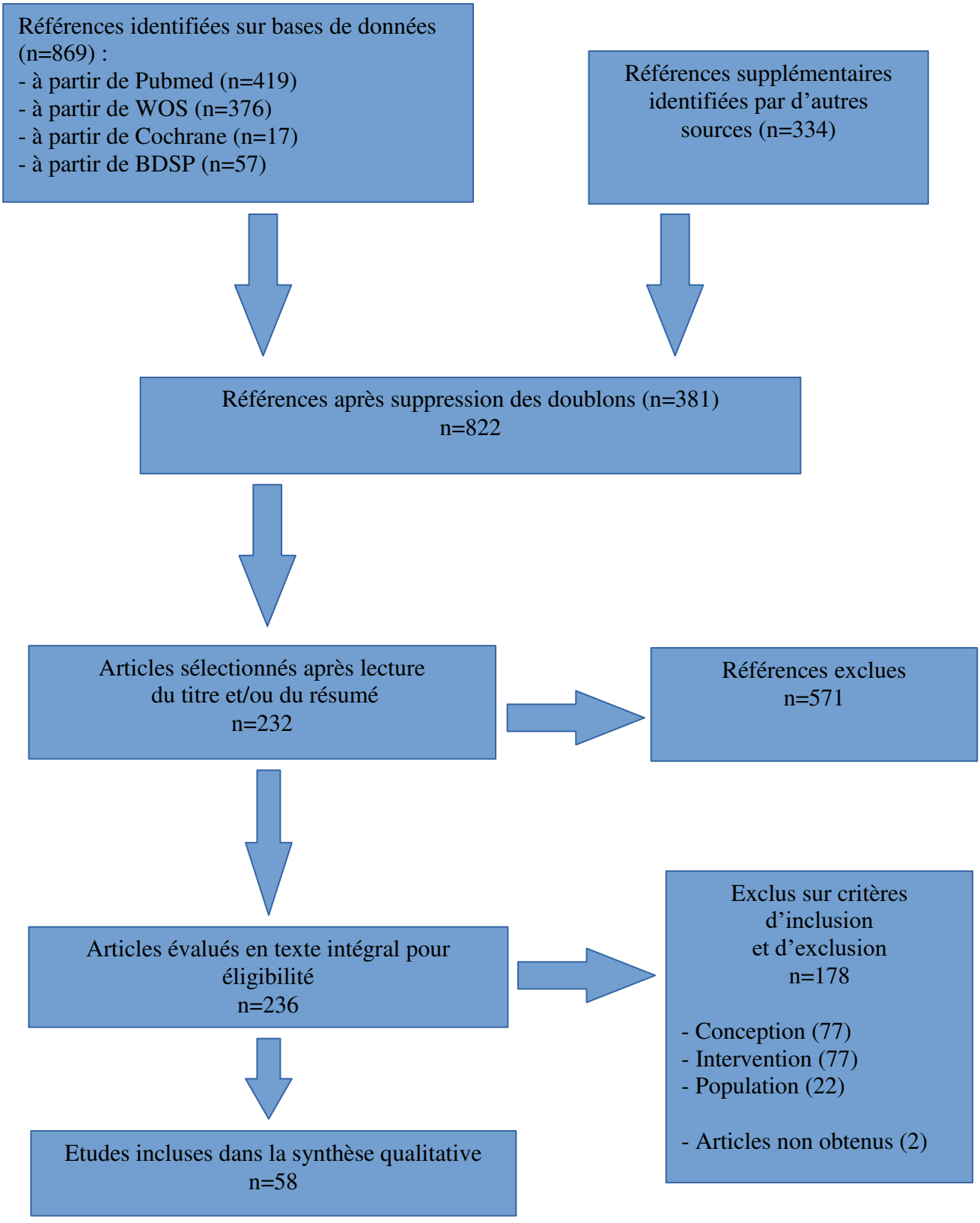



**Figure 1 : Diagramme de flux**

**Tableau 3 : Etudes françaises**

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRIculture and CANcer cohort**<br><br>*Boulanger et al.*<br><br>International Archives of Occupational and Environmental Health 2016 | France<br><br>2005-2009 | Cohorte prospective AGRICAN | 148 051 propriétaires de ferme et travailleurs de plus de 18 ans affiliés à la MSA depuis au moins 3 ans, vivant dans l'une des 11 zones couvertes par un registre du cancer, inscrits du 1er novembre 2005 au 31 décembre 2007 | <u>Exposition étudiée:</u><br><br>Activités agricoles<br>- utilisation d'insecticides sur animaux<br>- pesticides sur les cultures<br>- herbicides dans cour de ferme<br>- maintenance des équipements<br><br><u>Mesure de l'exposition :</u><br><br>Questionnaire auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié :</u><br><br>**Cancers de vessie** (registres du cancer) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,8/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- temps de suivi court<br>- pesticides spécifiques non étudiés<br>- confusion : exposition au diesel dans les serres<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 179 cas de cancers de vessie<br><br><u>Résultats significatifs :</u><br><br>- culture de légumes en plein champs [HR 1,89, IC 95% (1,20–2,99)]<br>surtout pour les femmes et les non-fumeurs, avec une relation dose-réponse significative pour la durée d'exposition<br><br><u>Résultats non significatifs :</u><br><br>**- réparation des équipements de pesticides** (HR 1.77 [0.94–3.35])<br>- culture en serre (HR 1,95 [0,95-4,04])<br>- semis de pois (HR 1,50 [0,84-2,67]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Agricultural exposures and chronic bronchitis : findings from the AGRICAN cohort**<br><br>*Tual et al.*<br><br>Annals of Epidemiology 2013 | France | Analyse transversale dans la cohorte prospective AGRICAN | Echantillon aléatoire de 10 % de la cohorte : 14 441 agriculteurs actifs et retraités, âgés de plus de 18 ans, hommes et femmes adultes propriétaires de fermes et travailleurs, affiliés à la MSA depuis au moins 3 ans, vivant dans l'une des 11 zones couvertes par un registre du cancer, ayant travaillé dans une exploitation, inclus entre 2005 et 2007 | <u>Expositions étudiées :</u><br><br>**Activités agricoles**<br>- utilisation de pesticides sur les cultures<br>- insecticides sur animaux<br>- herbicides dans la cour<br>- intoxication par pesticides<br><br><u>Mesure de l'exposition :</u><br><br>Questionnaire auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié :</u><br><br>**Bronchite chronique** (auto-déclarée et diagnostiquée après l'âge de 20 ans) | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt non déclarés | **STROBE 8,1/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- nature transversale de l'analyse<br>- familles chimiques de pesticides non évaluées<br>- diagnostic auto-déclaré et non clinique : biais de classification de la maladie<br>- expositions corrélées<br>- non-ajustement au tabagisme passif<br><br>**Niveau de preuve faible** | 1207 cas de bronchite chronique (8,4%) (population française 3%)<br><br><u>Résultats significatifs :</u><br><br>- élevage du bétail (surtout <20 animaux pendant >20 ans) (OR 1,24 [1,03-1,48])<br>- production de pommes de terre (>20 hectares pendant > 20 ans) (OR 1,33 [1,13-1,57])<br>- intoxication aigue par les pesticides (OR 1,64 [1,11-2,41]) indépendamment des soins de santé<br>**- utilisation de pesticides dans la production de pommes de terre** (OR 1.63 [1.11-2.37]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Association of Parkinson disease and its subtypes with agricultural pesticide exposures in men : a case-control study in France.**<br><br>*Moian et al.*<br><br>2015 | France, dans 5 départements (Charente-Maritime, Côte-d'Or, Gironde, Haute-Vienne et Mayenne)<br><br>2006-2007 | Cas-témoins | Cas : 133 hommes membres de la MSA âgés de moins de 80 ans et présentant une MP depuis moins de 15 ans, indemnes de maladie psychiatrique ou démence, ayant acheté au moins un médicament antiparkinsonien ou ayant bénéficié de soins médicaux gratuits pour la MP<br><br>Témoins : 298 hommes membres de la MSA choisis au hasard, n'utilisant pas d'antiparkinsoniens ou ne recevant pas de soins médicaux gratuits pour le traitement de la MP, de démence ou trouble psychiatrique.<br><br>2 contrôles appariés à chaque cas | <u>Pesticides étudiés :</u><br><br>**Tous pesticides confondus**<br>**- Herbicides**<br>**- Fongicides**<br>**- Insecticides**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Maladie de Parkinson et ses 4 sous-types :**<br>- début précoce <55 ans<br>- tremblement dominant<br>- dominante non-tremblement<br>- sous-type inconnu (confirmée par neurologue) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- impossibilité d'évaluer la progression de la maladie ni d'identifier les cas du sous-type « progression rapide et âge élevé d'apparition »<br>- biais de rappel (collecte rétrospective de données)<br>- biais de classification : symptômes non spécifiques de MP dans les sous-types sans tremblements<br>- biais de confusion : impact des équipements de protection individuels non étudiés<br>- femmes non incluses, exposées à des pesticides différents<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs :</u><br><br>**- pesticides dans les vignobles** (OR 2,56 IC95% [1,31-4,98])<br>**- > 460 applications de pesticides** (OR 2,31 [1,09-4,90])<br>**- > 12,5 applications moyennes par an** (OR 2,68 [1,21-5,93])<br>**- > 39 ans d'exposition aux fongicides** (OR 2,28 [1,16, 4,50])<br>**- intensité d'exposition élevée aux insecticides** (OR 2,04 [1,03-4,05])<br>**- plus de 12 applications de pesticides par an pour le sous-type tremblement dominant** (OR 4,13 [1,53-11,14])<br>**- plus de 2,65 applications d'insecticides par an pour le sous-type tremblement dominant** (OR 2,58 [1,23-5,40]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Central nervous sytem tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN**<br><br>*Piel and al.*<br><br>**2017** | France<br><br>2005 à 2011 | Cohorte prospective AGRICAN | 181 842 personnes âgées de plus de 18 ans inscrites à la MSA depuis au moins 3 ans, hommes et femmes, actifs et retraités, indemnes de tumeur cérébrale au moment de leur inclusion entre 2005 et 2007<br><br>- Dont 123 085 participants exposés à des tâches agricoles | <u>Exposition étudiée :</u><br><br>- 18 types de cultures/élevage<br>- **utilisation de pesticides**<br>**- sur les cultures**<br>- sur les animaux<br>- empoisonnement aux pesticides<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Tumeurs du SNC et leurs sous-types :**<br>- gliomes<br>- ménigiomes | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt non déclarés | **STROBE : 7,9/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- possible modification de l'exposition professionnelle entre l'inscription et la date de fin de suivi.<br>- pas de prise en compte des rayonnements ionisants et champs électromagnétiques de radiofréquence<br><br>**Niveau de preuve fort** | 273 cas de tumeurs du SNC dont 126 gliomes et 87 méningiomes<br><br><u>Résultats significatifs :</u><br><br>**- Risque de tumeurs primitives du SNC :**<br>**- utilisateurs de pesticides** (HR 1,96 [1,11-3,47])<br>**- pesticides sur les cultures** (HR 1,83 [1,05-3,20])<br><br><u>Résultats non significatifs :</u><br><br>- Gliome et utilisation de pesticides (HR 1,95 [0,95-3,99])<br>- Méningiome et utilisation de pesticides (HR 1,34 [0,48-3,74]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: results from the PHYTONER study**<br><br>*Blanc-Lapierre et al.*<br><br>American Journal of Epidemiology 2013 | France (Gironde)<br><br>1995 à 2003 | Cohorte prospective PHYTONER | 614 sujets âgés de 40 à 55 ans, affiliés pendant 20 ans ou plus à la MSA de Gironde, employés 1000 heures ou plus par an<br><br>- 443 sujets exposés employés dans les vignobles en 1975 et 1995 (exposés pendant 31 ans en moyenne)<br><br>- 171 sujets non exposés (employés dans d'autres secteurs comme foresterie, scierie ou coopératives agricoles) | <u>Pesticides étudiés :</u><br><br>**11 organophosphorés** (azinphos, chlorpyriphos, déméton, diéthion, fénitrothion, malathion, méthidathion, mevinphos, parathion, phosalone et quinalphos)<br><br><u>Mesure de l'exposition :</u><br><br>Scores d'exposition cumulés combinant une matrice historique d'exposition culture-pesticides (PESTIMAT) et des études d'exposition sur le terrain (PESTEXPO)<br><br><u>Effet de santé étudié :</u><br><br>**Troubles cognitifs** (9 tests neuropsychologiques) | Financements publiques<br><br>Pas de conflits d'intérêt | **STROBE 8,4/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- biais de classification : attribution systématique de l'exposition en fonction de la culture et de la période de travail aurait pu conduire à des erreurs d'évaluation de l'exposition au niveau individuel<br>- biais de « bonne santé des travailleurs »<br>- perdus de vue<br><br>**Niveau de preuve fort** | <u>Résultats significatifs :</u><br><br>**- Performance cognitive faible pour tous les organophosphorés**<br>- Pas de relation dose-effet claire<br>- Mais risque accru avec une augmentation du score cumulé de 50mg, surtout avec le mevinphos (OR 3,26 [1,54-6,88] |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study**<br><br>*Kab et al.*<br><br>European Journal of Neurology 2017 | France<br><br>2009 à 2015 | Cohorte historique | Personnes adultes résidant en France métropolitaine membres de la MSA (agriculteurs et travailleurs agricoles ou administratifs) et non-affiliés à la MSA, âgées d'au moins 55 ans. | <u>Exposition étudiée:</u><br><br>Agriculture<br><br><u>Mesure de l'exposition :</u><br><br>Sources MSA<br><br><u>Effets de santé étudiés:</u><br><br>**- Maladie du motoneurone (SLA)** (au moins 1 remboursement de Riluzole ou 1 hospitalisation)<br>**- Maladie de Parkinson** (au moins 1 remboursement de médicament antiparkinsonien) | Financements par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 6,7/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- absence d'ajustement direct pour les facteurs de confusion potentiels<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- incidence de la maladie de Parkinson plus élevée chez les agriculteurs** (RR 1,13 [1,08-1,17])<br>**- augmentation de 13 % du risque par rapport aux non-affiliés à la MSA**<br><br><u>Résultats non significatifs:</u><br><br>- incidence de MND plus élevée chez les agriculteurs (RR 1.08 [0,99-1,18]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and depression among agricultural workers in France.**<br><br>*Weisskopf et al.*<br><br>American Journal of Epidemiology 2013 | France<br><br>1998-2000 | Cas-témoins | 567 agriculteurs âgés de 37 à 78 ans, travailleurs actifs ou à la retraite dans l'agriculture et des professions apparentées, recrutés en tant que membres de la MSA de 1998 à 2000, non atteints de démence<br><br>- 83 cas traités pour une dépression (14,6%)<br><br>- 3 témoins par cas appariés selon l'âge, le sexe et la région de résidence | <u>Pesticides étudiés :</u><br><br>**- Classes fonctionnelles**<br>**- Familles d'herbicides** (amide, carbamate, dinitroaniline, dinitrophénol, nitrile, OP, phénoxy, acide picolinique, triazine, triazole, uracil, urée)<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-déclaré puis administré par interviewer<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Dépression** (traitée) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- biais de rappel<br>- biais de classification<br>- petit nombre de cas exposés pour de nombreuses familles d'herbicides<br>- manque de données sur les ATCD d'intoxication aigue aux pesticides<br>- la dépression non traitée entraîne t-elle une utilisation moindre des pesticides en général ?<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- herbicides utilisés plus de 19 ans** (HR 2,31 [1,05-5,10])<br>**- carbamates** (HR 4,4 [1,07-18,5])<br>**- acide picolinique** (HR 3,07 [1,05-8,92])<br>**- dinitrophenol** (HR 3,35 [1,47-7,65])<br><br><u>Résultats non significatifs:</u><br><br>- exposition globale aux herbicides (HR 1,93 [0,95-3,91]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study**<br><br>*Pouchieu et al.*<br><br>International Journal of Epidemiology 2018 | France | Analyse transversale dans la cohorte AGRICAN | 149 810 adultes > 18 ans actifs ou retraités, propriétaires de fermes, ouvriers agricoles et personnes travaillant pour des entreprises liées à l'agriculture, affiliés à la MSA et vivant dans l'une des 11 régions où existent des registres du cancer, inscrites de 2005 à 2007<br><br>- Dont 1732 cas de Parkinson (1,2%) | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**14 pesticides spécifiques**<br>- herbicides bipyridyle: diquat et paraquat<br>- dithiocarbamates: cupreb, ferbam, cuprobam, mancopper, mancozeb, maneb, metiram, propineb, thiram, zineb, ziram<br>- insecticide roténone<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-administré et matrice d'exposition aux cultures PESTIMAT<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Maladie de Parkinson** (autodéclarée) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,7/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- diagnostic auto-déclaré, biais de confusion<br>- méthodologie transversale : pas de relation temporelle causale<br>- erreurs de classification des expositions car évaluation indirecte<br>- multiplication des tests statistiques : majoration du risque alpha<br>- endotoxines non prises en compte<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- zineb** (OR 1.48 [1.06-2.07])<br>**- ziram** (OR 1.42 [1.02, 1.97])<br>- effet dose-réponse pour le mancopper<br><br><u>Résultats non significatifs:</u><br><br>- metiram (OR 1.90 [0.89-4.05])<br>- maneb (OR 1.66 [0.53-5.22])<br>- mancopper (OR 1.44 [0.94-2.20])<br>- rotenone (OR 1.31 (0.45-3.78])<br>- mancozeb (OR 1.52 [0.56-4.11]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticides exposure and subgroups of non-Hodgkin lymphomas**<br><br>*Aras et al.*<br><br>Oncologie 2014 | France (PACA)<br><br>2011-2012 | Etude rétrospective | 261 patients âgés de plus de 18 ans, domiciliés en France, recevant des soins pour un LNH dans le centre de lutte contre le cancer Paoli-Calmettes en unité de jour ou en hospitalisation, recrutés de juin 2011 à juin 2012<br><br>- Dont 31,4 % exposés à des pesticides au moins une fois de façon professionnelle et/ou domestique | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Pesticides en général**<br>**Herbicides**<br>**Insecticides**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Autoquestionnaire validé par questionnaire en face-à-face<br><br><u>Effets de santé étudiés:</u><br><br>**Sous-groupes histologiques de lymphomes non hodgkiniens (LNH)**<br>- lymphomes diffus à grandes cellules B<br>- lymphomes folliculaires<br>- lymphomes non hodgkiniens indolents non folliculaires<br>- lymphomes non hodgkiniens de type T<br>(dossiers médicaux) | Financement non précisé<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 6,9/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- faible nombre de patients par sous-groupe de LNH<br>- monocentrique (région faiblement agricole)<br>- biais de rappel<br>- biais de confusion<br>- biais de survie sélective<br><br>**Faible niveau de preuve** | **Aucun lien statistiquement significatif entre l'exposition à des pesticides professionnelle et/ou domestique, à des insecticides ou à des herbicides et les quatre sous-groupes histologiques des LNH**<br><br>**De même pour l'exposition uniquement professionnelle** |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financements<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort**<br><br>*Lemarchand et al.*<br><br>Scandinavian Journal of Work, environment and Health 2016 | France<br><br>2005-2009 | Cohorte prospective AGRICAN | 81 961 hommes âgés de plus de 18 ans, actifs ou retraités, affiliés à la MSA depuis au moins 3 ans, vivant dans l'une des 11 zones géographiques couvertes par un registre du cancer basé sur la population et indemnes de cancer de la prostate au moment de leur inscription du 1er novembre 2005 au 31 décembre 2007 | Pesticides étudiés:<br><br>**Activités et tâches agricoles**<br>- utilisation de pesticides sur les cultures<br>- utilisation d'insecticides sur les animaux<br>- utilisation d'herbicides dans la cour de ferme<br>- maintenance et réparation des équipements de pesticides<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancer de prostate** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,7/10**<br><br>Biais et limites :<br>- comparaisons multiples : inflation du risque alpha<br>- ATCD familiaux et origine ethnique non analysés<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 1496 cas de cancer de prostate<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- éleveurs utilisant des insecticides** (HR 1,20 [1,01–1,42]), avec une relation dose-réponse significative avec le nombre de bovins traités<br>**- utilisation de pesticides sur le blé ou l'orge** (HR 1,17 [1,03-1,34])<br>**- utilisation de pesticides chez les producteurs de fruits > 25 hectares** (HR 2,28 [1,08-4,80]) |

**Tableau 4 : Etudes de cohortes**

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides**<br><br>*Louis et al.*<br><br>**Environmental Health 2017** | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>1993-2013 | Cohorte prospective | 28 909 épouses d'agriculteurs incluses dans l'Agricultural Health Study entre 1993 et 1997, lors de l'obtention d'un permis d'application de pesticides à usage restreint, non atteintes d'un cancer avant le début de l'étude<br><br>Dont 7,6 % exposées à au moins un organochloré | Pesticides étudiés:<br><br>**Organochlorés (aldrine, chlordane, dieldrine, DDT, heptachlor, lindane et toxaphène)**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancers** (vessie, colon, gliome, rein, poumon, mélanome, pancréas, rectum, estomac, thyroide, LNH, MM, leucémie myéloide, sein, ovaire) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible nombre de cas de cancer exposés<br>- manque d'informations sur la durée, la période et l'intensité de l'utilisation des organochlorés<br>- modifications des caractéristiques individuelles non prises en comptes lors de l'analyse (statut ménopausique, tabagisme)<br><br>**Niveau de preuve fort** | 287 cas de cancers<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- gliome chez les utilisateurs d'au moins un CO** (RR 3,52 [1,72–7,21]) et spécifiquement pour le lindane (RR 4,45 [1,36–14,55])<br>**- cancer du pancréas pour le lindane** (RR 3,70 [1,15-12,0])<br>**- myélome multiple pour le chlordane** (RR 2,71 [1,12–6,55])<br>**- cancer du sein ER-/PR- pour la dieldrine** (RR 3,55 [1,12-11,18])<br><br>- La plupart des cancers n'étaient pas associés à l'utilisation d'organochloré (RR 0,96 [0,85-1,08]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study : an update**<br><br>*Silver et al.*<br><br>International Journal of Cancer 2015 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective AHS | 49 616 applicateurs de pesticides privés et commerciaux inclus de 1993 à 1997 n'ayant pas de cancer<br><br>- 26 505 ayant utilisé du métolachlor (53%) | Pesticide étudié:<br><br>**Metolachlor** (herbicide chloroacétanilide)<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré et entretien téléphonique<br><br>Effets de santé étudiés:<br><br>**Cancers** (vessie, cerveau, colon, œsophage, rein, foie, poumon, mélanome, cavité orale, pancréas, prostate, rectum, estomac, testicule, leucémie, LNH,MM) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 6,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel<br>- incapacité à distinguer les 2 isomères du metolachlor<br>- comparaisons multiples : inflation du risque alpha<br>- faible nombre de cas exposés<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- cancer du foie pour les expositions importantes** (RR Q4 3.99 [1.43–11.1])<br>- lymphome à cellules **folliculaires pour les expositions importantes** (RR Q4 2.89 [1.13–7.38])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- risque augmenté de cancer du rectum |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study**<br><br>*Andreotti et al.*<br><br>Journal of the International Cancer Institute 2018 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>1993 à 2013 | Cohorte prospective AHS | 54 251 applicateurs de pesticides homologués inclus entre 1993 et 1997, indemnes de tout cancer lors de l'inscription<br><br>82,8 % d'utilisation du glyphosate | Pesticide étudié:<br><br>**Glyphosate**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancers** (cavité orale, colon, rectum, pancréas, poumon, mélanome, prostate, testicule, vessie, rein, LNH, Hodgkin, MM, leucémie) | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt NS | **STROBE 8,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de classification<br>- étude d'effets de santé multiples : résultats dus au hazard ?<br><br>**Niveau de preuve fort** | 7290 cas de cancers incidents<br><br>**Aucune association significative entre glyphosate et cancer**<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>**- leucémie myéloïde aiguë (LMA)** pour les utilisations les + intenses de glyphosate [RR 2,44 [0,94-6,32])<br>- L'utilisation de glyphosate n'a pas été associée au cancer total (RR 0,99 [0,001-1,08]) ou aux hémopathies malignes lymphohématopoïétiques (543 cas exposés; RR 1,00 [0,74-1,34]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Goldner et al.*<br><br>Journal of Occupational and Environmental Medicine 2013 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>1993 à 2010 | Cohorte prospective AHS | 22 246 applicateurs de pesticides de sexe masculin demandant une certification pour l'utilisation de pesticides à usage restreint entre 1993 et 1997 | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**50 pesticides spécifiques**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Maladies de la thyroide** (auto-déclarées)<br>- hypothyroidie<br>- hyperthyroidie<br>- autre | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,9/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- autodéclaration de la maladie thyroidienne pourrait induire un biais de classification des sous-types et sous-estimer la prévalence réelle<br>- biais de rappel possible<br>- biais de sélection possible en raison des taux d'abandon élevés n'ayant pas rempli tous les questionnaires<br>- confusion : interactions entre pesticides multiples<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 461 cas d'hypothyroidie, 175 cas d'hyperthyroidie et 283 cas d'autres maladies<br><br><u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- Risque d'hypothyroidie avec :**<br>**- 6 herbicides 2,4-D** [OR 1.35 (1.04–1.76)]<br>2,4,5-T [OR 1.38 (1.12–1.69)]<br>2,4,5- TP [OR 1.39 (1.06–1.82)]<br>**- alachlor** [OR 1.24 (1.02–1.5)]<br>dicamba [OR 1.37 (1.13–1.66)]<br>huile de pétrole [OR 1.23 (1.02–1.48)]<br>**- 8 insecticides** (5 organochlorés)<br>**chlordane** [OR 1.36 (1.12–1.66)]<br>**DDT** [OR 1.25 (1–1.56)]<br>heptachlore [OR 1.3 (1.04–1.62)]<br>**lindane** [(OR 1.35 (1.1–1.66)]<br>toxaphène [OR 1.35 (1.07–1.7)]<br>diazinon [OR 1.24 (1.02–1.5)]<br>malathion [OR 1.29 (1.03–1.62)]<br>carbofurane [OR 1.31 (1.08–1.59)]<br><br>- Tendance exposition-réponse pour :<br>- les herbicides alachlor et 2,4-D<br>- les insecticides aldrine, chlordane, DDT, lindane et parathion |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis**<br><br>*Jones et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2015 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>1993 à 2011 | Cohorte prospective AHS | 22 830 applicateurs de pesticides de sexe masculin identifiés lors de leur demande de licence de pesticides à usage restreint, indemnes de cancer à l'inscription<br><br>Dont 5120 exposés au diazinon | Pesticide étudié:<br><br>**Diazinon** (organophosphoré)<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré puis entretien téléphonique<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancers solides (poumon, vessie, rein, prostate, colon, rectum, mélanome)** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,9/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible nombre de cas de cancers du rein exposés<br><br>**Niveau de preuve fort** | 2288 cas de tumeurs solides<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- cancer du poumon si plus de 38 jours d'exposition au diazinon au cours de la vie, avec une relation dose-réponse significative** [RR=1,60 (1,11-2,31)]<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>**- cancer du rein** pour les tertiles les plus exposés (RR 1,77 [0,90-3,51])<br>**- cancer agressif de la prostate pour les utilisations les plus importantes de diazinon** [RR 1,29 (0,93-1,79)] |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators**<br><br>*Shrestha et al.*<br><br>Environment International 2018 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>Entre 1993 et 2016 | Cohorte prospective | 24 092 épouses d'agriculteurs indemnes de cancer de thyroide et maladie de la thyroide non spécifiée | Pesticides étudiés:<br><br>**50 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Hypothyroidie et hyperthyroidie** (autodéclaration) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,2/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- autodéclaration de la maladie thyroidienne et de l'exposition : biais de classification<br>- études des pesticides utilisés uniquement avant enrôlement<br>- effets conjoints des mélanges de pesticides ?<br>- statut en iode ?<br>- maladies auto-immunes et infra-cliniques de la thyroide non étudiées<br><br>**Niveau de preuve fort** | 1627 cas d'hypothyroidie (6,6%) et 531 cas d'hyperthyroidie (2,2%)<br><br>Résultats significatifs:<br>- risque augmenté d'**hypothyroidie** pour :<br>- benomyl (HR 1,56 [1,01-2,40])<br>**- maneb** / **mancozèbe** (HR 1,71 [1,24-2,35])<br>**- métalaxyl** (HR 1,82 [1,25-2,66])<br>**- pendimethaline** (HR 1,77 [1,19-2,62])<br>**- parathion** (HR 2,44 [1,43-4,16])<br>**et permethrine appliqués sur les cultures après 60 ans** (HR 1,68 [1,01-2,82])<br>- risque augmenté d'**hyperthyroidie** pour :<br>**- maneb/mancozebe** (HR 1,74 [1,05-2,88])<br>**- metalaxyl** (HR 1,89 [1,03-3,46])<br>- **diazinon** (HR 1,35 [1,05-1,73])<br>**- métolachlore** (HR 2,01 [1,17-3,44])<br>- fertilisants chimiques (HR 1,58 [1,16-2,17]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study**<br><br>*Engel et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2017 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective | 30 594 épouses d'agriculteurs, sans ATCD de cancer du sein, incluses entre 1993 et 1997 suivies pendant environ 15 ans<br><br>Dont 39 % ont utilisé un insecticide | Pesticides étudiés:<br><br>**50 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancer du sein** invasif primitif (identifié sur des registres de cancers) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflits d'intérêt | **STROBE 8,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible nombre de femmes utilisant des insecticides<br>- grand nombre d'insecticides étudiés : associations produites au hasard<br>- exposition autodéclarée : biais de classification<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 1081 cas de cancers du sein<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- chlorpyrifos** (HR 1,4 [1,0-2,0])<br>**- terbufos** (HR 1,5 [1,0-2,1])<br>**- exposition indirecte au fonofos** (HR 1,7 [1,0-2,7])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- coumaphos (HR 1,5 [0,9-2,5])<br>- heptachlore (HR 1,5 [0,7-2,9])<br>- forte exposition indirecte au terbufos (HR 1,4 [0,9-2,2]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mental health in Alberta grain farmers using pesticides over many years**<br><br>*Cherry et al.*<br><br>Occupational Medicine 2012 | Etats-Unis (Alberta)<br><br>De 1983 à 2009 | Cohorte prospective | Cohorte A : 5986 céréaliculteurs membres d'un organisme agricole de l'Alberta en 1983<br><br>Cohorte B : 4781 producteurs céréaliers inscrits auprès du département provincial de l'agriculture en 2002 | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Phénoxyherbicides**<br>**organochlorés**<br>**organophosphorés**<br>**pyréthroïdes**<br>**carbamate**<br>**thiocarbamates**<br>**dithiocarbamates**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Mauvaise santé mentale** (auto déclaration et dossiers médicaux) | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt NS | **STROBE 7,9/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- Perdus de vue, décès, déménagements<br>- Biais de classification : faible taux de maladie mentale autodéclarée par rapport à celui des dossiers médicaux<br>- consultations avec psychologues et hospitalisations psychiatriques non couvertes par les bases de données<br>- aucune mesure de la concentration d'exposition<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- risque accru de score de symptômes de mauvaise santé mentale pour les composés phénoxy** (OR 1,75 [1,23-2,48]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study**<br><br>*Barry et al.*<br><br>Cancer Causes & Control 2012 | Etats-Unis<br><br>De 1993 à 2007 | Cohorte prospective AHS | 53 588 applicateurs de pesticides<br><br>- Dont 7 814 utilisateurs de bromure de méthyle | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Bromure de méthyle** (insecticide hydrocarbure aliphatique)<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-déclaré<br><br><u>Effets de santé étudiés:</u><br><br>**Cancers** (combinés, prostate, estomac, lymphohémato-poiétiques, LNH, leucémie, cavité orale, colon, rectum, poumon, vessie, rein, mélanome) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,8/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- Faible nombre de cas exposés donc pouvoir limité de détection des associations (surtout pour cancers rares)<br>- Biais de rappel et de classification<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- risque accru de cancer de l'estomac pour une utilisation élevée** (RR 3,13 [1,25-7,80])<br><br><u>Résultats non significatifs:</u><br><br>- risque élevé de **cancer de la prostate** associé à l'utilisation de bromure de méthyle chez les personnes ayant des **antécédents familiaux** de cancer de la prostate (RR 1,46 [0,97-2,20]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Non-Hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the Agricultural Health Study**<br><br>*Alavanja et al.*<br><br>Plos One 2014 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective | 54 306 agriculteurs et épandeurs de pesticides commerciaux inclus via leurs demandes de licences de décembre 1993 à décembre 1997, sans ATCD de cancer | Pesticides étudiés:<br><br>**26 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaires auto-administrés<br><br>Effets de santé étudiés:<br><br>**LNH et sous-types:**<br>- lymphomes lymphocytaires à petites cellules B, LLC, lymphomes à cellules du manteau<br>- lymphomes à grandes cellules B diffuses<br>- lymphomes folliculaires<br>- autres lymphomes à cellules B<br>- myélomes multiples | Financements publiques<br><br>2 auteurs salariés d'IMS,inc | **STROBE 9/10**<br><br>Biais et limites :<br>- puissance statistique réduite pour certains pesticides<br>- tests multiples : associations fortuites<br>- biais de classification possible<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 523 cas de LNH<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- Risque de LNH pour le lindane** (RR 2,5 [1,4-4,4]) et le DDT (RR 1,7 [1,1-2,6])<br>**- Risque de MM pour la perméthrine** (RR 2,2 [1,4–3,5])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- Risque de LNH pour le terbufos (RR 1,2 [1,0–1,5])<br>- Risque de lymphome folliculaire pour lindane (RR 1,7 [0,96-3,2]) et diazinon<br>- Risque de lymphome à petites cellules, LLC et lymphome à cellules marginales pour le DDT et le terbufos (RR 1,4 [0,97-2,0]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk**<br><br>*Joutros et al.*<br><br>International Journal of Epidemiology 2016 | Etats-Unis<br><br>1993 à 2011 | Cohorte prospective | 54 344 applicateurs de pesticides de sexe masculin indemnes de tout cancer, cherchant des licences pour des pesticides à usage restreint recrutés de décembre 1993 à décembre 1997 | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**65 pesticides spécifiques**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaires auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Cancers de vessie** invasifs et in situ | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt NS | **STROBE 7,9/10**<br><br><u>Biais et limites :</u><br><br>- faible nombre de cas exposés pour certains pesticides<br>- comparaisons multiples<br><br>**Niveau de preuve fort** | 321 cas de cancer de vessie<br><br><u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- Imazaquine** (RR 1,54 [1,05-2,26])<br>**- Bentazon** (RR 1.55 [1.10-2.19])<br>**- Bromoxynil (**RR 1.51 [1.04-2.20])<br>**- Chloramben** (RR 1.56 [1.10-2.22])<br>**- Dichlofop-méthyl** (RR 1.85 [1.01-3.42])<br>**- DDT** (RR 1.40 [1.10-1.80])<br>**- Chez les non fumeurs uniquement :**<br>**- imazéthapir** (RR Q4 = 3,03 [1,46-6,29])<br>- 2,4,5-T (RR T3 = 2,64 [1,23-5,68])<br>**- aldicarb** [RR M2 = 4,04 [1,20-13,57])<br>**- carbofuran** (RR T2 = 1,99 [1,06-3,75])<br>**- chlordane :** (RR T3 = 2,83 [1,16-6,90])<br>**- fonofos** (RR T3 = 2,01 [1,01-4,00])<br>**- perméthrine** (RR T3 = 2,28 [1,08-4,82])<br>- toxaphène (RR M2 = 3,75 [1,57-8,97])<br>Résultats non significatifs :<br>- 2,4-D (RR 1,46 [0,98-2,18])<br>- heptachlore (RR 1.30 [0.98-1.74]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the Agricultural Health Study**<br><br>*Bonner et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2017 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa)<br><br>De 1993 à 2005 | Cohorte prospective | 57 310 applicateurs de pesticides inclus entre 1993 et 1997<br>Suivis pendant presque 15 ans | Pesticides étudiés:<br><br>**43 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire Entretien téléphonique assisté par ordinateur<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancer du poumon** | Financements par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- petit nombre de cas exposés<br>- comparaisons multiples<br>- biais de classification de l'exposition<br>- effet de survie du travailleur en bonne santé<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 654 cas de cancer du poumon<br><br>Résultats significatifs:<br>**- expositions élevées au chlorimuron éthyle** (HR 1,74 [1,02-2,96])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- expositions élevées à la **pendiméthaline** (HR 1,50 [0,98-2,31]), **la dieldrine** (HR 1,93 [0,70-5,30]) et le **parathion** (HR 1,20 [0,58-2,47]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Lerro et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2015 | Etats-Unis<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective | 30 003 épouses d'applicateurs de pesticides incluses entre 1993 et 1997 indemnes de cancer<br><br>(220 conjoints de sexe masculin exclus car peu nombreux)<br><br>Exposition à au moins 1 OP = 25,9 % | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Organophosphorés** (malathion, diazinon, chlorpyrifos, terbufos, dichlorvos, phorate, fonofos, coumaphos, parathion)<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaires auto-administrés<br><br><u>Effets de santé étudiés:</u><br><br>**Cancers** (cerveau, sein, colon,leucémie, poumon, mélanome, LNH, MM, ovaire, pancréas, rectum, thyroide, utérus) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- petit nombre de cas pour certains cancers rares et à faible incidence<br>- petite taille de l'échantillon exposé aux OP<br>- type de CO et THS non précisé<br>- application de multiples pesticides au cours de la vie<br>- comparaisons multiples : hasard<br>- pas d'information sur la durée ou période d'utilisation<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 718 cas de cancers<br><br><u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- risque de cancer du sein pour toute utilisation d'OP** (RR 1,20 [1,01-1,43])<br>**- risque de cancer thyroidien pour le malathion (**RR = 2,04 [1,14-3,63])<br>**- risque de cancer ovarien pour le diazinon** (RR = 1,87 [1,02 à 3,43])<br>**- risque de cancer du sein ER-PR− pour le chlorpyrifos** (RR = 2,26 [1,07 à 4,75]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Beard et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2014 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2010 | Cohorte prospective | 21 208 applicateurs de sexe masculin inscrits en 1993-1997, demandant ou renouvelant leur licence d'utilisation de pesticides | Pesticides étudiés:<br><br>**10 classes de pesticides et 50 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré et interview téléphonique de suivi<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Dépression** (auto-déclarée) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 9,1/10**<br><br>Biais et limitations:<br><br>- biais de classification<br>- biais de rappel<br>- seulement 2 évaluations à 12 ans d'intervalle<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Prévalence 8 %<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- Risque accru de dépression pour les fumigants** OR 1.8 (1.5-2.3) **organochlorés** OR 1.9 (1.5-2.4)<br>**phosphure d'aluminium** OR 1.6 (1.1-2.2)<br>**phénoxy herbicide 2,4,5** T OR 1.6 (1.3-2.0)<br>**l'organochloré dieldrine** OR 1.6 (1.1-2.3); **les insecticides organophosphatés** OR 1.6 (1.1, 2.3)<br>**diazinon** OR 1.4 (1.1-1.7)<br>**parathion** OR 1.5 (1.2-1.9)<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- Risque de dépression pour le dibromure d'éthylène (OR 1.3 IC95 % 0.9-2.1)<br>Malathion 1.3 (1.0, 1.7) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Lebov et al.*<br><br>Environmental Research 2015 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective AHS | 31 142 épouses d'applicateurs de pesticides, incluses entre 1993 et 1997, suivies pendant 15 ans en moyenne, âgées de plus de 18 ans et indemnes d'insuffisance rénale terminale<br><br>- Dont 56 % avaient déjà appliqué des pesticides | Pesticides étudiés:<br><br>**- Herbicides triazine, chlorocétanilides, phénoxy**<br>**- Insecticides pyréthroides, carbamate, organophosphorés**<br>**- Atrazine, alachlor, 2,4-D, chlorimuron-éthyl, imazéthapyr, glyphosate, carbaryl, diazinon, malathion)**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré (81%) ou entretien téléphonique (19%)<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Insuffisance rénale terminale (IRT)** (Système Américain des Données Rénales) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- healthy worker effect<br>- nombre suffisant de cas exposés pour seulement 10 produits chimiques spécifiques<br>- biais de rappel<br>- comparaisons multiples<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 98 cas d'insuffisance rénale (0,3%)<br><br>Résultats significatifs:<br>- Pour les femmes directement exposées aux pesticides :<br>- utilisation cumulative de pesticides la plus élevée (HR 4.22 [1.26-14.20])<br>**- chlorimuron ethyle** (herbicide) (HR 4,03 [1,30-12,51])<br>- Pour les femmes indirectement exposées aux pesticides / utilisation par leurs maris de :<br>**- paraquat** (herbicide) (HR 1,99 [1,14-3,47])<br>**- butylate** (herbicide thiocarbamate) avec une relation dose-réponse (HR 1,71 [1,00-2,95])<br><br>Résultats non significatifs :<br>- exposition directe (HR1,85 [0,67-5,12]) et indirecte à l'alachlor (HR 1,63 [0,91-2,91])<br>- exposition directe et indirecte à l'imazéthapyr<br>- exposition indirecte au dichlorvos (HR 2.03 [0.99-4.15])<br>- exposition indirecte au chlorimuron éthyle (HR 1.04 [0.59-1.85])<br>- exposition directe au carbaryl (HR 1.62 [0.75-3.50]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and self-reported incident depression among wives in the Agricultural Health Study**<br><br>*Beard et al.*<br><br>Environmental Research 2013 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2010 | Cohorte prospective | 16 893 épouses d'agriculteurs incluses entre 1993 et 1997 n'ayant pas signalé de dépression diagnostiquée par un médecin lors de leur inscription entre 1993 et 1997 | Pesticides étudiés:<br><br>**11 classes fonctionnelles et chimiques et 50 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré et interview téléphonique de suivi<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Dépression** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- pas d'information sur la durée et la fréquence d'utilisation des pesticides<br>- maladie auto-déclarée : biais de classification<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 1054 cas de dépression (6%)<br><br>Résultats significatifs :<br><br>- risque accru de dépression si utilisation personnelle de :<br>**- métalaxyl** (RR 1,61 [1,03-2,52])<br>**- perméthrine** (RR 1,44 [1,02-2,03])<br><br>**- mais associations non cohérentes car risque accru de dépression si utilisation par le mari uniquement de :**<br>**- carbamates** (RR 1,27 [1,01-1,60])<br>- chlorimuron-ethyl (RR 1,25 [1,02-1,52])<br>- pendimethalin (RR 1,25 [1,03-1,52])<br><br>Résultats non significatifs :<br><br>- risque accru de dépression si empoisonnement par un pesticide<br>(RR 1,78 IC95 % 0,76-4,14) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use and fatal injury among farmers in the Agricultural Health Study**<br><br>*Wagonner et al.*<br><br>International Archives of Occupational and Environmental Health 2013 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2008<br><br>(suivi moyen 13 ans) | Cohorte prospective | 51 035 applicateurs privés de pesticides de sexe masculin | Pesticides étudiés:<br><br>**36 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré lors de l'inscription<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Blessures mortelles non intentionnelles** incluant les accidents de la route (registres de décès et indice national de décès) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,9/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- tests multiples<br>- absence de détails sur les circonstances immédiates du décès (absence d'utilisation de rapport du médecin légiste)<br>- absence d'information sur les pesticides utilisés dans l'année précédant le décès<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 338 décès liés à des blessures<br><br>Résultats significatifs:<br>- Risque de blessure mortelle pour :<br>**- l'application de pesticide pendant plus de 60 jours par an** (HR 1,87 [1,10-3,18])<br>**- l'utilisation répétée** d'herbicides dont :<br>- 2,4,5-T [HR 1,41 IC95 % 1,09-1,83]<br>**- paraquat** [HR 1,35 IC95 % 1,05-1,74]<br>**- alachlor** [HR 1,30 IC95 % 1,03-1,64]<br>**- métribuzine** [HR 1,29 [1,02-1,64])<br>**- butylate** [HR 1,29 IC95 % 1,01-1,65]<br>**- le fongicide ziram** [HR 1,97 [1,01-3,83])<br>**- le fumigant carbon disulfide** [HR 1,54 IC95 % 1,04-2,28]<br>Analyse exposition-réponse:<br>- 2,4-D plus de 10 jours/an (HR 1.54 [1.11-2.15])<br>**- cyanazine plus de 10 jours par an** (HR 1.54 [1.06-2.24]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study**<br><br>*Starling et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2014 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2005 | Cohorte prospective AHS | 13 637 épouses d'agriculteurs ayant déjà personnellement mélangé ou appliqué des pesticides au moment de leur inscription (1993-1997) et indemnes de diabète lors de l'inscription. | Pesticides étudiés:<br><br>**45 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Diabète** (auto-déclaration) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,3/10**<br><br>Biais et limites :<br>- auto-déclaration de l'exposition et du diagnostic : biais de classement<br>- multiplicité des tests statistiques<br><br>**Niveau de preuve fort** | 688 cas de diabètes incidents (5%)<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- fonofos** (OP) (HR 1,56 [1,11-2,19])<br>**- phorate** (OP) (HR 1,57 [1,14-2,16])<br>**- parathion** (OP) (HR 1,61 [1,05-2,46])<br>**- dieldrine** (OC) (HR 1,99 [1,12-3,54])<br>- 2,4,5-T / 2,4,5-TP (herbicide) (HR 1,59 [1,00-2,51])<br>**- application de pesticides pendant plus de 30 ans** (HR 1,60 [1,08-2,38]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Lebov et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2016 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2011 | Cohorte prospective AHS | 55 580 applicateurs de pesticides licenciés, de sexe masculin, âgés de plus de 18 ans et non atteints d'IRT avant l'inscription. | Pesticides étudiés:<br><br>**39 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Insuffisance rénale terminale** (Système de Données Rénales Américain) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,9/10**<br><br>Biais et limites :<br>- healthy worker effect<br>- comparaisons multiples<br><br>**Niveau de preuve fort** | 320 cas d'insuffisance rénale terminale<br>Résultats significatifs:<br>**- Utilisations importantes de :**<br>**- atrazine** (HR 1,51 [1,11-2,06])<br>**- pendimethaline** (HR 2,15 [1,23-3,77])<br>**- metolachlor** (HR 1,53 [1,08-2,18])<br>**- alachlor** (HR 1,56 [1,12-2,18])<br>**- paraquat** (HR 2,23 [1,18-4,21])<br>**- métalaxyl** (HR 1.92 [1.01-3.66])<br>**- Utilisation modérée de chlorimuron-éthyl** (HR 2,47 [1,4-4,34]), **imazéthapyr** (HR 2,03 [1,31-3,15]) **et huile de pétrole** (HR 3,20 [1,75-5,85])<br><br>**- Plus d'une visite médicale pour utilisation de pesticides** (HR 2,13 [1,17 à 3,89]) avec tendance significative pour le nombre croissant de consultations<br><br>**- Hospitalisation pour utilisation de pesticides** (HR 3,05 [1,67 à 5,58])<br>- Pas de lien avec l'exposition générale aux pesticides<br>- Aucune preuve d'association avec glyphosate<br><br>Résultats non significatifs:<br>chlordane (HR 1,70 [0,95-3,06])<br>coumaphos (HR 1,63 [0,95-2,79]) |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study**<br><br>Koutros et al.<br><br>American Journal of Epidemiology 2013 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2007 | Cohorte prospective | 54 412 applicateurs de pesticides privés demandant des licences pour des pesticides à usage restreint de décembre 1993 à décembre 1997 | Pesticides étudiés:<br><br>**48 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré (nombre de jours d'utilisation et intensité)<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancer agressif de prostate** (stade évolué, grade peu différencié, Gleason ≥ 7 sur des registres du cancer) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt déclaré | **STROBE 7,9/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais d'information : scores de Gleason manquants pour 30% des cas en Caroline du Nord : sous-estimation des cas avancés ?<br>- bais de classement : scores de Gleason non normalisés par un examen pathologique centralisé<br>- classification erronée de l'exposition<br>- comparaisons multiples : inflation risque alpha<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | 1962 cas incidents dont 919 cancers agressifs de prostate<br><br>Résultats significatifs:<br>**- fonofos** (OP) (RR pour le quartile d'exposition le plus élevé (T4) vs non exposé = 1,63 [1,22-2,17])<br>**- malathion** (OP) (RR T4 vs non exposé = 1,43 [1,08-1,88])<br>**- terbufos** (OP) (RR T4 vs non exposé = 1,29 [1,02-1,64])<br>**- aldrin** (OC) (RR T4 vs non exposé = 1,49 [1,03-2,18])<br><br>**Pas d'association significative entre un pesticide spécifique et le risque total de cancer de la prostate.** |

| Référence | Pays | Méthode | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study**<br><br>*Lerro et al.*<br><br>International Journal of Cancer 2015 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1999 à 2011 | Cohorte prospective | 33 484 applicateurs de pesticides de sexe masculin issus de la cohorte AHS indemnes de cancer<br><br>- 4026 ayant utilisé l'acétochlor | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Acétochlor** (herbicide chloroacétamide)<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Entretiens téléphoniques assistés par ordinateur<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**Cancers** (vessie, colon, colorectal, œsophage, rein, leucémie, poumon, mélanome, LNH, pancréas, prostate, lymphohématopoiétique) | Financement par structures publiques<br><br>Conflit d'intérêt NS | **STROBE 8,2/10**<br><br><u>Biais et rappels:</u><br><br>- petit nombre de cas exposés<br>- temps relativement court entre l'exposition à l'acétochlor et la survenue de cancer<br>- alimentation et activité physique non contrôlées<br><br>**Niveau de preuve faible** | 3234 cancers incidents<br><br><u>Résultats significatifs:</u><br>**- cancer du poumon** (RR 1,74 [1,07-2,84])<br><br>- **cancer colorectal pour une utilisation élevée d'acétochlor** (RR 1,75 [1,08–2,83])<br><br>**- absence de tendance à la relation exposition-réponse**<br><br><u>Résultats non significatifs:</u><br><br>- mélanome (RR 1,61 [0,98–2,66])<br>- cancer du pancréas (RR 2,36 [0,98–5,65]) |

**Tableau 5 : Etudes cas témoins**

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Association between diabetes and pesticides: a case-control study among Thai farmers.**<br><br>*Juntarawijit et al.*<br><br>Environmental Health and Preventive Medicine 2017 | Thailande<br><br>(district de Bang Rakam, dans la province de Phitsanulok)<br><br>Février à mai 2016 | Cas-témoins | 866 cas de diabète sucré diagnostiqués dans 7 hôpitaux locaux choisis au hasard (78 % d'agriculteurs)<br><br>1021 témoins voisins sains, du même sexe et du même âge ± 5 ans (75 % d'agriculteurs) | Pesticides étudiés:<br><br>**5 classes fonctionnelles (herbicides, fongicides, insecticides, rodenticides et molluscicides) et 35 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire administré par interviewers<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Diabète sucré** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,4/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel (meilleure capacité de rappel des cas par rapport aux témoins)<br>- biais de sélection (témoins voisins donc probablement exposés à pesticides)<br>- exercice physique et alimentation non inclus dans le modèle analytique<br>- taux d'EPI utilisés par les Thialndais seulement 30 %<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- rodenticides** (OR = 1,35; IC à 95%: 1,04-1,76).<br>- **endosulfan** (organochloré) (OR 1,40 [1,01-1,95])<br>**- mevinphos** (organophosphoré) (OR 2,22 [1,17-4,19])<br>**- carbaryl** / **Sevin** (carbamate) (OR 1,50 [1,02 à 2,19])<br>- **benlate** (fongicide) (OR 2,08 (1,03-4,20])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- dieldrin (OR 0.67 [0.22-2,02])<br>- parathion (OR 0.83 [0.60-1,15])<br>- glyphosate (OR 1.08 [0.72-1,61]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Association of environmental toxines with Amyotrophic Lateral Sclerosis.**<br><br>*Feng-Chiao et al.*<br><br>Jama Neurology 2016 | Etats-Unis (Michigan)<br><br>2011-2014 | Cas-témoins | 156 cas de SLA définitive, probable ou possible selon les critères El Escorial révisés, âgés de plus de 18 ans et parlant anglais, inclus entre 2011 et 2014 dans un centre de référence<br><br>128 contrôles, recrutés par le biais de publication et d'une base de données de volontaires de recherche clinique, sans SLA ni ATCD familial de SLA ni pathologie neurodégénérative | Pesticides étudiés:<br><br>**Organochlorés (pentachlorobenzène, beta-HCH, chlordane, chlorthal-dimethyl)**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré et concentrations sanguines<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Sclérose latérale amyotrophique (SLA)** | Financement par structures publiques<br><br>Aide à la recherche par NovoNordisk et Impeto Medical | **STROBE 7,9/10**<br><br>Biais et limites :<br>- biais de sélection : niveau d'éducation plus élevé chez les contrôles recrutés sur internet<br>- biais de rappel : données auto-déclarées pouvant induire un biais de classification de l'exposition<br>- un seul dosage sanguin des pesticides : quid des substances à demi-vie courte<br>- la mesure des pesticides ne reflète pas seulement l'exposition professionnelle mais aussi résidentielle et alimentaire<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- exposition déclarée aux pesticides** (OR 5,09 [1,85-13,99])<br>**- concentrations sanguines de pentachlorobenzène** (OR 2,21 [1,06-4,60]) et de **cis-chlordane** (OR 5,74 [1,80-18,20]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exposures to multiple pesticides and the risk of Hodgkin lymphoma in canadian men**<br><br>*Navaranjan et al.*<br><br>Cancer Causes & Control 2013 | Canada<br>(6 provinces)<br><br>1991-1994 | Cas-témoins | - 316 cas masculins âgés de 19 ans ou plus, HIV négatif, ayant reçu un premier diagnostic de LH, entre le 1er septembre 1991 et le 31 décembre 1994, identifiés par les registres provinciaux du cancer et les dossiers hospitaliers<br><br>- 1506 témoins appariés aux cas selon l'âge dans chaque province, identifiés à l'aide des dossiers de santé, listes téléphoniques et d'électeurs | Pesticides étudiés:<br><br>**- Pesticides probablement cancérigènes**<br>**- Pesticides possiblement cancérigènes**<br>**- Herbicides**<br>**- Fongicides**<br>**- Insecticides**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaires postaux et téléphoniques<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Lymphome de Hodgkin** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel<br>- tests multiples : résultats positifs par hasard ?<br>- dilution des estimations des risques dû au regroupement de l'exposition professionnelle et domestique<br>- 12-15 % de répondants par procuration : biais de classification<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- exposition professionnelle à plus de 2 fongicides avant 40 ans (**OR 4,72 [1,08-20,6]) **et entre 2 à 4 insecticides** (OR 2,19 [1,19-4,02]) **ainsi qu'à 2 pesticides probablement cancérigènes** (OR 3.36 [1.33–8.52])<br>**- utilisation de 2 inhibiteurs de l'acétylcholinestéras e chez les < 40 ans** (OR 3,16 [1,02-9,29])<br>**- utilisation de 3 pesticides probablement cancérogènes quelle que soit le type d'exposition** (OR 2,47 [1,06-5,75]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hodgkin lymphoma and pesticides exposure in men: a canadian case-control study**<br><br>*Karunanayake et al.*<br><br>Journal of agromedicine 2012 | Canada<br>(6 provinces)<br><br>1991-1994 | Cas-témoins | 316 cas de LH masculins âgés de 19 ans ou plus<br><br>1506 témoins appariés sur l'âge, sélectionnés au hasard dans les registres d'assurance maladie, annuaires téléphoniques ou liste d'électeurs | Pesticides étudiés:<br><br>**Carbamates**<br>**Organochlorés**<br>**Organophosphorés**<br>**Fongicides amide et aldéhyde**<br>**Fumigants**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré et entretien téléphonique<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Lymphome de Hodgkin** | NS | **STROBE 7/10**<br><br>Biais et limites :<br><br>- biais de rappel<br>- biais de classification<br>- femmes exclues de l'étude<br>- relation dose-réponse non étudiée<br>- petit nombre d'individus exposés au chlorpyrifos<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- chlorpyrifos (**OR 1.19 [1.03-1.37]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study**<br><br>*Cocco et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2012 | Europe (République tchèque, Allemagne, France, Italie, Irlande, Espagne)<br><br>1998-2004 | Cas-témoins multicentrique | 2348 cas de lymphome diagnostiqués entre 1998 et 2004 et résidant dans la zone de référence des centres participants<br><br>2462 témoins appariés sur le sexe, l'âge et la région de résidence<br>- sélectionnés au hasard dans la population générale allemande et italienne<br>- contrôles hospitaliers pour les autres pays | Pesticides étudiés:<br><br>**Carbamates et dithiocarbamates**<br>**Organophosphorés**<br>**Organochlorés**<br>**Triazines et triazoles**<br>**Phénoxyherbicides**<br>**Chlorophénols**<br>**Arsenicaux**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Entretiens individuels<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Lymphome B et ses sous-types :**<br>**- LLC**<br>**- Lymphome diffus à grandes cellules** | Financement par structures publiques et privées<br><br>Pas de conflits d'intérêts | **STROBE 6,9/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible prévalence des sujets exposés<br>- faible nombre de cas<br>- faible puissance statistique<br>- faible taux de réponse des contrôles basés sur la population générale : biais de sélection ?<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>**- risque de LLC pour les organophosphorés** (OR 2,7 [1,2-6,0])<br><br>- Aucun risque excessif de lymphome (tous types confondus), de lymphome à cellules B et de DLBCL n'a été observé en association avec une exposition à un pesticide organique ou inorganique, ni dans aucun des groupes de pesticides biologiques |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Multiple myeloma and exposure to pesticides: a canadian case-control study**<br><br>*Pahwa et al.*<br><br>Journal of Agromedicine 2012 | Canada<br>(6 provinces)<br><br>1991-1994 | Cas-témoins | 342 cas de myélome multiple : hommes >19 ans, avec un premier diagnostic de MM du 01/09/91 au 31/12/94, identifiés sur des registres du cancer<br><br>1506 témoins appariés pour l'âge et la province de résidence, choisis au hasard dans les registres d'assurance maladie, annuaires téléphoniques ou listes d'électeurs | Pesticides étudiés:<br><br>**Phénoxyherbicides**<br>**Glyphosate**<br>**Thiocarbamates**<br>**Dicamba**<br>**Dinitroaniline**<br>**Carbamates**<br>**Organochlorés**<br>**Organophosphorés**<br>**Fongicides**<br>**Fumigants**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré et entretien téléphonique<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Myélome multiple** | Financement et conflits d'intérêts NS | STROBE 7,6/10<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel et de classification erronée de l'exposition<br>- rareté des expositions<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- insecticides à base de carbamate**<br>(OR 1,90 [1,11-3,27])<br>**- captan (fongicide)**<br>(OR 2,35 [1,03-5,35])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- carbaryl (OR 1,89 [0,98-3,67]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer**<br><br>*Fritschi et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2015 | Etats-Unis (Queensland)<br><br>2007-2011 | Cas-témoins | 504 cas résidents du Queensland âgés de plus de 18 ans atteints d'un cancer du pancréas diagnostiqués histologiquement ou cliniquement entre le 1er janvier 2007 et le 30 juin 2011<br><br>643 contrôles choisis au hasard dans le registre électoral australien, appariés aux cas par sexe et groupe d'âge de 5 ans | Pesticides étudiés:<br><br>**Nitrosamines**<br>**Organochlorés**<br>**Organophosphorés**<br>**Phénoxyherbicides**<br>**Fumigants**<br>**Fongicides**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Entretiens téléphoniques et de visu, matrices de pesticides<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Cancer du pancréas** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,7/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible taux de réponse : biais de sélection<br>- biais de classification de l'exposition<br>- faible prévalence de l'exposition<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | **Aucune association significative avec l'exposition globale aux pesticides (OR 0,90 [0,61-1,33]) ni avec des pesticides spécifiques** |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands**<br><br>**Van der Mark et al.**<br><br>**Occupational and Environmental Medicine 2014** | Pays-bas<br><br>2006-2011 | Cas-témoins | - 444 patients ayant eu un diagnostic initial de MP dans cinq hôpitaux de quatre régions différentes des Pays-Bas entre janvier 2006 et décembre 2011.<br><br>- 876 témoins appariés selon l'âge et le sexe sélectionnés parmi les personnes examinées au département de neurologie entre janvier 2006 et décembre 2011 pour des symptômes non neurodégénératifs | Pesticides étudiés:<br><br>**10 pesticides spécifiques : paraquat, maneb, atrazine, benomyl, dinoseb, dichlorvos, lindane, parathion, perméthrine, 2,4-D**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire téléphonique et matrices d'exposition professionnelle ALOHA<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Maladie de Parkinson** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel<br>- pas de validation formelle des matrices d'exposition<br>- biais de classification<br>- taux de participation faible chez les sujets âgés<br>- témoins ayant des problèmes neuro liés à l'exposition aux pesticides ?<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- Forte exposition cumulée au benomyl** (OR 2,46 [1,16-5,22])<br><br>Aucune association significative avec pesticides globaux et classes fonctionnelles |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to pesticides with occupational sun exposure increases the risk for cutaneous melanoma**<br><br>*Fortes et al.*<br><br>Journal of Occupational and Environmental Medicine 2016 | Italie et Brésil<br><br>2001-2013 | Analyse groupée de 2 études cas-témoins | Dans 4 centres hospitaliers de dermatologie, un centre italien et 3 centres brésiliens<br><br>399 cas de mélanome âgés de 18 ans ou plus, confirmés histologiquement<br><br>401 témoins issus d'autres spécialités cliniques et chirurgicales, appariés sur le sexe et l'âge | Pesticides étudiés:<br><br>**Pesticides en général et familles chimiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Entrevue face à face avec dermatologue<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Mélanome cutané** (confirmé histologiquement) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,8/10**<br><br>Biais et limitations:<br><br>- faible taux de réponse : biais de sélection<br>- biais de rappel<br>- biais de classification (questionnaire)<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs :<br><br>**- utilisation de tout pesticide** (OR 2,58 [1,18-5,65])<br>**- organophosphates** (OR 5,34 [1,06-26,8])<br>**- herbicides** (OR 3,08 [1,06-8,97])<br>**- fongicides** (OR 3,88 [1,17-12,9])<br>**- au moins 2 types de pesticides** (OR 4,04 [1,20-13,6])<br>**- exposition supérieure à 10 ans** (OR 7,40 [1,91-28,7])<br>**- exposition à la fois aux pesticides et au soleil** (OR 4,68 [1,29-17,0]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece**<br><br>*Avgerinou et al.*<br><br>Hematology 2017 | Grèce<br><br>2009-2013 | Cas-témoins en milieu hospitalier | 126 cas atteints de SMD de novo confirmé par la classification FAB après myélogramme, n'ayant pas d'ATCD de radio ou chimiothérapie<br><br>102 témoins admis en ophtalmologie pour subir une intervention de cataracte, n'ayant pas d'ATCD de chimio ou radiothérapie ni maladie hématologique, appariés sur l'âge et le sexe | Pesticides étudiés:<br><br>**Glyphosate**<br>**Paraquat**<br>**Propineb**<br>**Deltamethrine**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire par entretien<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Syndrome myélodysplasique** | Financement NS<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 6,6/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de rappel<br>- faible nombre de personnes exposées<br>- statut non aveugle de l'interviewer vis à vis du statut cas-témoin<br>- faible puissance statistique<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- exposition globale aux pesticides** (OR 3.25 [1.73–6.11]) **avec dose-réponse selon la fréquence d'exposition**<br>**- insecticides** (OR 3.34 [1.62–6.90])<br>**- herbicides** (OR 2.27 [1.14–4.51])<br>**- paraquat** (OR 4,90 [1,05–22,75])<br>**- tabac + pesticides** (OR 2.89 [1.35–6.22])<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- glyphosate (OR = 2,57 [0,96-6,84]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: a case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data**<br><br>*VoPham et al.*<br><br>Environmental Research 2015 | Etats-Unis (Californie) | Cas-témoins | Habitants de Californie âgés de plus de 26 ans et ayant au moins 13 mois de couverture continue avec les parties A et B, une couverture non HMO<br><br>- 3 034 cas de CHC signalés à un registre du cancer en Californie, diagnostiqués entre 2000 et 2009, confirmés histologiquement<br><br>- 14 991 témoins parmi un échantillon aléatoire de 5 % de bénéficiaires Medicare, appariés par année, âge, race, sexe et durée de résidence en Californie | Pesticides étudiés:<br><br>**Organophosphorés**<br>**Organochlorés**<br>**Carbamates**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Volumes de pesticides agrégés au niveau du code postal<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Carcinome hépato-cellulaire** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de classification (résolution spatiale grossière des codes postaux sujette à des changements dans le temps)<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>**- pesticides organochlorés chez les hommes (**OR 2,76 [1,58-4,82]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposure and risk of rheumatoid arthritis among licensed male pesticide applicators in the Agricultural Health Study**<br><br>*Meyer et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2017 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord) | Cas-témoin nichée dans une cohorte | Cohorte de 26 650 applicateurs privés de pesticides inclus entre 1993 et 1997 sur le site de délivrance des licences d'utilisation des pesticides<br><br>- 220 cas de PR probable, confirmés par un médecin ou la prise autodéclarée de médicaments anti-rhumatismaux<br><br>- 26 134 non-cas indemnes de PR | Pesticides étudiés:<br><br>**46 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Polyarthrite rhumatoide (PR)** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,2/10**<br><br>Biais et limites :<br>- seulement 40 % de répondants / biais d'attrition<br>- biais de confusion : poussière de silice<br>- tests multiples : inflation du risque alpha<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- fonofos** (OR 1,70 [1,22-2,37])<br>**- carbaryl** (OR 1,51 [1,03-2,23])<br>**- chlorimuron éthyle** (OR 1,45 [1,01-2,07])<br>**- chlorothalonil > 200j/an** (OR 2.35 [1.07-5.14])<br><br>**- Tendance dose-réponse pour :**<br>**- atrazine** (ORtertile3 =1,62 [1,09, 2,40]; ptrend = 0,01)<br>**- toxaphène** [ORtertile3 = 2,42 [1,03, 5,68]; ptrend = 0,02]<br><br>- Dose-réponse non linéaire pour fonofos |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project**<br><br>*Presutti et al.*<br><br>International Journal of Cancer 2016 | Etats-Unis et Canada | 3 études cas-témoins | Hommes blancs âgés de 30 ans ou plus dans l'Iowa, plus de 19 ans au Canada, hommes et femmes blancs de plus de 21 ans dans le Nebraska<br><br>547 cas de myélome multiple recrutés dans des registres du cancer ou des hopitaux<br><br>2700 témoins recrutés sur dossiers Medicare, fichiers de mortalité, annuaires tél et listes d'électeurs, appariés sur âge, statut vital et âge du décès, sexe et province de résidence | Pesticides étudiés:<br><br>**2,4 D**<br>**Captane**<br>**Carbaryl**<br>**Chlordane**<br>**DDT**<br>**Glyphosate**<br>**Lindane**<br>**Malathion**<br>**Méthoxychlore**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire administré par interviewer<br><br>Effet de santé étudié:<br>**Myélome multiple** | Financement par structures publiques<br><br>Conflits d'intérêt NS | **STROBE 8,5/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- plusieurs estimations ponctuelles atténuées (et inversées) pour la catégorie d'exposition la plus élevée aux pesticides<br>- intensité de l'exposition non prise en compte<br>- biais de rappel<br>- faible nombre de cas et de contrôles exposés pour certains pesticides<br>- biais de classification<br>- comparaisons multiples<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- carbaryl** (OR 2,02 [1,28-3,21])<br>**- captan** (OR 1,98 (1,04-3,77])<br>**- DDT** (OR 1,44 [1,05–1,97]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use and age-related macular degeneration in the Agricultural Health Study**<br><br>*Montgomery et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2017 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord)<br><br>De 1993 à 2007 | Cas-témoins nichée dans une cohorte | 41 863 membres de la cohorte AHS âgés de plus de 50 ans<br><br>- 161 cas de DMLA de tous les stades<br><br>- 39 108 témoins | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**47 pesticides spécifiques**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire auto-administré<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**DMLA**<br>(confirmée par photographie rétinienne) | Financement<br>Conflits d'intérêt | **STROBE 7,9/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- biais de sélection (auto-déclarations non fiables)<br>- petit nombre de cas<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- fongicides** (OR 1,5 [1.04-2.1]) et **insecticides** (OR 1.6 [1.1-2.5])<br>**- organochlorés** (OR 2,7 [1,8, 4,0]), **organophosphorés** (OR 2,0 [1,3-3,0]) et **herbicides à base de phénoxyacétate** (OR 1,9 [1.2, 2.8])<br>- **chlordane** (OR 2,4 [1,7-3,6])<br>- **DDT** (OR 2,1 [1,4-3,1])<br>- **malathion** (OR 2,2 [1,5-3,3])<br>- **captan** (OR 2,0 [1,2-3,3])<br><br>- Tendances exposition-réponse pour :<br>- insecticides chlordane, DDT, lindane, malathion, parathion, forate<br>- herbicides 2,4-D, alachlor et glyphosate<br>- fongicides captan et maneb/mancozeb |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticide use and asthma in Alberta grain farmers**<br><br>*Cherry et al.*<br><br>International Journal of Environmental Research and Public Health 2018 | Canada (Alberta)<br><br>Mars 2002 | Cohorte rétrospective | Une cohorte de 1348 agriculteurs membres en 1983 d'un organisme agricole provincial<br><br>Une cohorte de 1078 producteurs céréaliers enregistrés auprès du ministère provincial de l'Agriculture en 2002<br><br>202 cas d'asthme autodéclaré au total | Pesticides étudiés:<br><br>**Composés phénoxy**<br>**Organochlorés**<br>**Organophosphates**<br>**Pyréthroïdes**<br>**Carbamates**<br>**Thiocarbamates**<br>**Dithiocarbamates**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Listes pré-distribuées puis interview téléphonique<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Asthme** (autodéclaré et score clinique) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,6/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible taux de dépistage et taux de réponse (décès et déménagements)<br>- healthy worker effect<br>- intensité de l'exposition non prise en compte<br>- biais de rappel<br>- biais de classement (auto-déclaration)<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>- **risque d'asthme pour les composés phénoxy utilisés plus de 23 ans** (OR 2,52 [1,25 à 5,09]) **et plus de 35 ans** (OR 3,18 [1,54 à 6,58]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pesticides are associated with allergic and non-allergic wheeze among male farmers**<br><br>*Hoppin et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2017 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord) | Cas-témoins nichée dans une cohorte | 22 134 hommes agriculteurs de la cohorte AHS ayant rempli le questionnaire entre 2005 et 2010<br><br>- 1310 cas de respiration sifflante allergique et 3939 cas de respiration sifflante non allergique | Pesticides étudiés:<br><br>**78 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Entrevue téléphonique assistée par ordinateur<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Respiration sifflante** auto-déclarée, dans l'année précédente (avec et sans rhinite allergique diagnostiquée par un médecin) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 6,2/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible nombre de cas exposés pour chaque pesticide<br>- comparaisons multiples<br>- biais de rappel<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br>**- risque de respiration sifflante allergique ET non-allergique :** - **atrazine** [OR 1,33 (1,09-1,61)<br>- **dicamba** [OR 1,28 (1,04-1,58)]<br>- **glyphosate** [OR 1,56 (1,19-2,03)]<br>- **distillat de pétrole** [OR 2,45 (1,50-4,03)]<br>- **picloram** [OR 1,28 (1,06-1,56)]<br>- **triclopyr** [OR 1,40 (1,11-1,76)]<br>- **trifluraline** [OR 1,54 (1,22-1,94)]<br>- **malathion** [OR 1,48 (1,19-1,86)]<br>- **permethrine** [OR 1,38 (1,09-1,75)]<br>- **pyréthrines** [OR 1,70(1,13-2,56)]<br>**- repiration sifflante allergique seule :**<br>- **carbaryl** [OR 1,70 (1,32-2,19)]<br>- **dimethoate** [OR 1,67 (1,03-2,73)]<br>**- zeta-cyperméthrine** [OR 2,02 (1,24-3,30)]<br>- **warfarine** [OR 1,55 (1,04-2,30)<br>**- 2,4-D** [OR 1,46 (1,19-1,79)]<br>**- simazine** [OR 1,71 (1,17-2,50)]<br>**- bentazone** [OR 1,56 (1,06-2,30)] |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Rheumatoid arthritis in Agricultural Health Study spouses: associations with pesticides and other farm exposures**<br><br>*Parks et al.*<br><br>Environmental Health Perspectives 2016 | Etats-Unis (Iowa et Caroline du Nord) | Cas-témoins nichée dans une cohorte | Epouses d'agriculteurs demandant une certification pour l'utilisation de pesticides à usage restreint, incluses entre 1993 et 1997 et suivies jusqu'en 2010<br><br>- 275 cas de PR confirmés ou probable (132 cas incidents)<br><br>- 24 018 non-cas indemnes de PR | Pesticides étudiés:<br><br>**15 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-déclaré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Polyarthrite rhumatoide** (autodéclarée puis confirmée par un médecin et déclaration d'utilisation de médicaments anti-rhumatismaux) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,2/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- biais de classification (moment et fréquence de l'utilisation du pesticide)<br>- expositions para-professionnelles non prises en compte<br>- forte proportion de données manquantes<br>- faible nombre de cas exposés à chaque pesticide<br>- biais de rappel<br>- healthy worker effect<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs:<br><br>**- maneb** / **mancozèbe** (OR 3,3 [1,5-7,1])<br>**- glyphosate** (OR 1,4 [1,0-2,1])<br>**- l'application d'engrais chimiques** (OR 1,7 [1,1-2,7])<br>**- nettoyage avec des solvants** (OR 1,6 [1,1-2,4)<br><br>Résultats non significatifs:<br><br>- DDT ((OR 1,9 [0,97-3,6]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy**<br><br>*Ferri et al.*<br><br>Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2017 | Italie (Pouilles)<br><br>2009-2014 | Cas-témoins | 158 cas de lymphome diagnostiqués au cours de la période d'étude, recrutés de 2009 à 2014 dans le service d'hématologie du CH de Bari et de l'hopital de Taranto : 30 cas de LH, 35 cas de DLBCL, 26 LF, 42 CCL, 3 lymphomes du manteau, 8 lymphomes à petites cellules B, 11 MM et 3 MALT<br><br>76 témoins ambulatoires ou hospitalisés en ophtalmologie et orthopédie, sélectionnés sur un registre régional, appariés sur l'âge au diagnostic, le sexe et le lieu de résidence | Pesticides étudiés:<br><br>**Captafol**<br>**Paraquat**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire semi-structuré et validé par un enquêteur et matrice d'exposition aux carcinogènes (CAREX)<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Sous-types de lymphomes à cellules B** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- faible puissance / petite taille de l'étude<br>- définition grossière des expositions<br>- imprécision/instabilité des résultats, même significatifs<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>**- captafol et LNH** (OR 2,6 (1 ,1-8,2]) **et en particulier DLBCL** (OR 5,3 [1,6-17,3])<br>**- paraquat et LNH** (OR 2,8 [1,0–8,2]), **DLBCL** (OR 3,8 [1-15,3]) **et LF** (OR 4,6 [1,1-20,2])<br><br>**- profession agricole et DLBCL** (OR 10,9 [2,3–51,6])<br>**- radon et DLBCL** (OR 13,7 [1,3–143,0]) **et SBCL** (OR 64,4 [2.1–1959.6]) |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sleep apnea and pesticide exposure in a study of US farmers**<br><br>*Baumert et al.*<br><br>Sleep Health 2018 | Etats-Unis (Caroline du Nord et Iowa) | Cas-témoins nichée dans une cohorte | Cohorte 1569 applicateurs de pesticides de sexe masculin, principalement des agriculteurs Inclus entre 2009 et 2013, participant au programme de l'AHS<br><br>- 234 cas d'apnées du sommeil<br><br>- 1335 témoins indemnes d'apnées du sommeil | Pesticides étudiés:<br><br>**63 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Apnées du sommeil traitées (**autodéclaration) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt déclaré | **STROBE 7,1/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- seulement 5 cas exposés pour la bifenthrine<br>- diagnostic autodéclaré peu fiable, non basé sur polysomnographie<br>- biais de dépistage<br>- faible taux de répondants : biais de sélection ?<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>**- carbofuran** (OR 1,83 [1,34-2,51]) avec relation exposition-réponse<br>**- bifenthrine (pyréthroide)** (OR 4,39 [1,33-14,46]) mais seulement 5 cas exposés |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk**<br><br>*Wang et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2014 | Etats-Unis (Californie) | Cas-témoins | 357 cas incidents de MP idiopathique diagnostiquée par un médecin au cours des 3 dernières années, confirmée par un spécialiste, ne souffrant d'aucun autre trouble neurologique ou psychiatrique grave, vivant en Californie depuis au moins 5 ans, recrutés entre le 01/01/01 et le 01/01/07<br><br>752 témoins basés sur la population de la région essentiellement rurale de trois comtés agricoles (Kern, Tulare, Fresno) dans le centre de la Californie, recrutés du 1er janvier 2002 au début de 2011 sur des listes Medicare | Pesticides étudiés:<br><br>**36 pesticides organophosphorés**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Système d'information géographique basés sur des rapports d'utilisation de pesticides<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Maladie de Parkinson** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,4/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- géocodage moins précis des adresses professionnelles<br>- difficulté des expositions corrélées<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | Résultats significatifs :<br>**- Tous les OP étudiés ont été associés à une augmentation de 100% ou plus du risque de développer une MP**<br>**- les expositions aux adresses de travail ou aux adresses de résidence et de travail conféraient un risque plus élevé que les expositions dans des résidences uniquement** |

| Référence | Pays<br>Durée | Méthode | Population | Intervention | Financement<br>Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **The upper midwest health study: a case–control study of pesticide applicators and risk of glioma**<br><br>*Yiin et al.*<br><br>Environmental Health 2012 | Etats-Unis (Upper Midwest) | Cas-témoins | 798 cas de gliomes intracrâniens primaires confirmés histologiquement<br><br>1 175 témoins, résidents non métropolitains adultes (âgés de 18 à 80 ans) de l'Iowa, du Michigan, du Minnesota et du Wisconsin, choisis au hasard parmi les enregistrements du permis de conduire ou à partir des données Medicare<br><br>Appariés par état | Pesticides étudiés:<br><br>**- 9 familles chimiques**<br>**- 6 pesticides : 2,4-D, dicamba, glyphosate, DDT, diazinon, malathion**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire administré par un hygiéniste industriel expérimenté<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Gliomes intra-crâniens** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,8/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- Healthy worker effect<br>- biais de rappel<br>- nombre important d'interviews par procuration parmi les cas<br><br>**Niveau de preuve intermédiaire** | **Aucune association positive significative** |

**Tableau 6 : Etudes transversales**

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A comparative study of the quality of life, depression, anxiety and stress in farmers exposed to organophosphate pesticides with those in a control group**<br><br>*Taghavian et al.*<br><br>Journal of Chemical Health Risks 2016 | Iran (Arak)<br><br>2012 | Transversale | Exposés : 35 agriculteurs du village de Gheinarje exposés à des pesticides organophosphorés au second semestre de 2012<br><br>Non exposés : 32 non-agriculteurs du même village n'ayant aucun contact avec des pesticides, appariés sur l'âge, le sexe et l'éducation<br><br>Non exposés à autres toxines, métaux, alcool, suppléments d'antioxydants, drogues, maladie chronique et maladie mentale, radiothérapie, chirurgie et anesthésie au cours de l'année précédente | <u>Pesticides étudiés:</u><br><br>**Organophosphorés**<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br><u>Effet de santé étudié:</u><br><br>**- Qualité de vie** (questionnaire SF-36)<br>**- Dépression, anxiété et stress** (échelle DASS42) | Pas de conflit d'intérêt<br><br>Financement NS | **STROBE 4,7/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- taille modeste des échantillons<br>- confusion : absence d'information sur les antécédents familiaux<br>- classement : mesure de l'exposition<br>- tests de dépistage et non diagnostique<br><br>**Niveau de preuve faible** | <u>Résultats significatifs:</u><br><br>**- Qualité de vie et item de santé mentale inférieurs**<br><br>**Pas de différence significative en terme d'anxiété, de stress et dépression** |

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma**<br><br>*Henneberger et al.*<br><br>International Archives of Occupational and Environmental Health 2014 | USA (Iowa et Caroline du nord) | Transversale | 926 applicateurs de pesticides adultes souffrant d'asthme actif (respiration sifflante et troubles respiratoires au cours des 12 derniers mois)<br><br>- âgés de 48 ans en moyenne<br>- 96 % d'hommes<br>- 22 % ont subi une exacerbation | Pesticides étudiés:<br><br>**36 pesticides spécifiques**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire auto-administré<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**Exacerbation de l'asthme** | Financement par des structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,1/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- Effet des travailleurs sains : évitement de l'exposition voire du travail agricole par les sujets malades<br>- Transversalité ne permet pas établissement d'une séquence temporelle entre exposition et maladie<br>- Biais de rappel<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>- association inverse pour le glyphosate (OR 0,5 IC [0,3-0,8]) et le paraquat (OR 0,3 IC [0,1-0,9])<br>- association positive exacerbation-pesticides uniquement pour les cas **d'asthme avec allergies**, pour l'herbicide **pendiméthaline** (OR 2,1 IC [1,1-4,1] et **l'insecticide aldicarb** (OR 10,2 IC [1,9-55] |

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gestational hypertension and organophosphorus pesticide exposure: a cross-sectional study**<br><br>*Ledda et al.*<br><br>BioMed Research International 2015 | Italie (Sicile) | Transversale | 2203 femmes à environ 22 semaines de grossesse recrutées par des médecins généralistes ou du travail de 2007 à 2013, ne présentant ni anémie, maladie rénale ou cardiaque, diabète, infection urinaire, trouble métabolique, grossesse multiple, SAPL, IMC<19 ou > 35 ni complication pendant la grossesse | Pesticides étudiés:<br><br>**Organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon, malathion et parathion)**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br>Effet de santé étudié:<br><br>**HTA gravidique** | Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 5,7/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- facteurs de confusion potentiels<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>- **diazinon** (OR 1,09 [1,03-1,16])<br>- **malathion** (OR 1,14 [1,08-1,19])<br>- augmentation du risque de 12 % pour l'exposition professionnelle |

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Increased frequency of rheumatoid arthritis and allergic rhinitis among pesticide sprayers and associations with pesticide use**<br><br>*Koureas et al.*<br><br>International Journal of Environment and Public Health 2017 | Grèce (Thessalie) | Transversale | 80 pulvérisateurs de pesticides, propriétaires d'exploitations agricoles âgés de plus de 65 ans<br><br>90 hommes non exposés habitant la ville de Larisa inclus lors de dons de sang volontaires, employés de l'université et pensionnaires de maison de retraite | Pesticides étudiés:<br><br>**Organophosphorés**<br>**Pyréthroides**<br>**Paraquat**<br>**Guanidines**<br>**Quinones**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Entretiens personnels<br>Taux urinaires de métabolites organophosphorés<br><br>Effets de santé étudiés:<br><br>**- Polyarthrite rhumatoide**<br>**- Rhinite allergique** | Financement NS<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,3/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- échantillon de petite taille<br>- conception transversale n'étudie pas bien les effets à long terme<br>- biais de rappel<br>- exposés recrutés dans zone agricole spécifique<br>- cas auto-déclarés<br><br>**Niveau de preuve faible** | Prévalence 7,5 % de PR parmi les pulvérisateurs<br><br>Résultats significatifs:<br><br>**- risque de PR :**<br>**- guanidines** (OR 77,52 [1,58-165,97])<br>- **quinones** (OR 18,72 [1,50-4005,80])<br>- **organophosphorés** (OR 34,27 [2,49-471,73])<br><br>**- risque de rhinite allergique :**<br>**- pyréthroides (**OR 4,73 [1,30-17,19)<br>**- paraquat** (OR 8,03 [1,76-43,67])<br>**- organophosphorés** (OR 19,69 [2,84-136,5]) |

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Occupational exposure to pesticides, nicotine and minor psychiatric disorders among tobacco farmers in southern Brazil**<br><br>*Faria et al.*<br><br>Neurotoxicology 2014 | Brésil | Transversale | 2400 producteurs de tabac, travailleurs âgé de 18 ans et plus, engagés dans des activités agricoles au moins 15h par semaine<br><br>Prévalence des troubles psychiatriques mineurs 12 % | Pesticides étudiés:<br><br>**Organophosphorés**<br>**Glyphosate**<br>**Triazine**<br>**Flumetraline**<br><br>Mesure de l'exposition:<br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br>Effets de santé étudiés:<br><br>**Troubles psychiatriques mineurs** (questionnaire d'auto-déclaration SRQ20) | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 8,1/10**<br><br>Biais et limites:<br><br>- interviewers souvent connus des répondants : sous-estimation des troubles psychiatriques<br>- biais de rappel<br><br>**Niveau de preuve faible** | Résultats significatifs:<br><br>**- hausse du risque de 50 % pour les organophosphorés** (PR 1.52 [1.19–1.94]) |

| Référence | Pays | Méthodologie | Population | Intervention | Financement Conflits d'intérêt | Qualité de l'étude | Principaux résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers**<br><br>*Shil Cha et al.*<br><br>Occupational and Environmental Medicine 2012 | Corée du Sud<br><br>2008-2009 | Transversale | 2882 agriculteurs à temps plein dont 2508 appliquant du paraquat | <u>Pesticide étudié:</u><br><br>**Paraquat** (herbicide bipyridyle)<br><br><u>Mesure de l'exposition:</u><br><br>Questionnaire administré par un interviewer<br><br><u>Effets de santé étudiés:</u><br><br>**Asthme, BPCO et rhinite allergique** | Financement par structures publiques<br><br>Pas de conflit d'intérêt | **STROBE 7,7/10**<br><br><u>Biais et limites:</u><br><br>- biais de classification (auto-déclaration)<br><br>**Niveau de preuve faible** | **Pas d'association significative** |

# V. DISCUSSION

## A. *Forces et limites de la revue*

### 1. Limites

Le principal biais méthodologique de cette étude réside dans sa réalisation par un seul auteur, ce qui peut représenter un biais de sélection. En effet, la méthodologie d'une revue systématique de la littérature exige normalement que 2 auteurs regroupent leurs résultats à partir d'une même équation de recherche.

La majorité des études de la revue sont internationales. Si elles concernent strictement les mêmes pesticides que ceux autorisés ou utilisés par le passé en France, les conditions de travail et d'utilisation des pesticides et donc d'exposition peuvent différer. Il en est de même pour les caractéristiques de la population exposée. Se pose alors la question de l'extrapolation de leurs résultats au contexte français.

La restriction des critères de langue est également une limite. Ainsi, le fait d'avoir sélectionné des articles uniquement en français ou en anglais a pu induire un biais de sélection.

### 2. Forces

Les forces de cette étude se fondent sur son caractère systématique, la diversité des bases de données et la consultation des références bibliographiques des publications sélectionnées, ce qui a permis d'inclure quatre études supplémentaires, ainsi que de la littérature grise afin de limiter le biais de publication.
L'exhaustivité a été visée, ainsi qu'une réalisation méthodique, dans le respect des règles d'élaboration et de publication des revues systématiques de la littérature définies par le manuel Cochrane et le PRISMA statement. Le protocole utilisé étant reproductible, notre travail est ainsi de meilleure qualité qu'une revue narrative simple.

L'autre force de cette étude est représentée par l'évaluation méthodologique et de la qualité des études sélectionnées, au moyen d'une grille validée (STROBE) et des niveaux de preuve HAS, ce qui permet de les comparer de façon objective.
Par ailleurs, les études évaluées sont globalement de bonne qualité. En ce qui concerne les études françaises, le score STROBE évaluant leur qualité méthodologique va de 6,7 à 8,7 avec une moyenne de 8,02/10, et plus de la moitié (9/11) des études incluses présentent un niveau de preuve intermédiaire à fort.
Les études internationales quant à elles révèlent un score STROBE moyen de 7,6/10 et sont en majorité des études à niveau de preuve intermédiaire ou fort (35/49).

De plus, quasiment toutes les études incluses étaient financées par des structures publiques et leurs auteurs ne déclaraient aucun conflit d'intérêt.

Enfin, l'originalité de cette revue est qu'elle étudie non seulement l'exposition aux pesticides français actuellement utilisés mais également l'exposition à des pesticides utilisés par le passé dont on découvre actuellement leurs effets sur la santé des agriculteurs.

## *B. Discussion des résultats*

Parmi les études françaises, 4 ont étudié des pathologies cancéreuses, 4 autres des maladies neurologiques, une a concerné un problème pneumologique et une autre un trouble psychiatrique.

Les études étrangères se sont principalement intéressées aux risques de cancers (23 études), suivis par les maladies pneumologiques (5 études), psychiatriques (5 études), métaboliques (5 études), neurologiques (3 études), néphrologiques (2 études). Les pathologies ophtalmologiques et obstétriques n'ont concerné qu'une seule étude. Une étude s'est enfin penchée sur le risque de blessure mortelle liée à l'usage des pesticides.

5 études ont rapporté les effets observés avec les pesticides de manière globale, 5 études par catégorie d'usage (herbicides, insecticides, fongicides), 13 études par familles chimiques (organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, etc) et 35 études par substances actives.

La principale voie d'exposition aux pesticides en milieu professionnel est la voie cutanée, suivie de la voie respiratoire (fumigations, poudres).

La principale difficulté pour conclure réside dans la caractérisation de l'exposition aux pesticides chez un individu tout au long de sa vie tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif. Dans la très grande majorité des cas, les agriculteurs ont été exposés à plusieurs substances actives, en même temps ou de manière séquentielle au cours de leur vie, de même qu'à de multiples autres facteurs environnementaux (autres polluants, médicaments, animaux,…). Cependant, les auteurs des études procédaient systématiquement à un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels tels que la consommation d'alcool et le statut tabagique, ainsi que les antécédents familiaux de cancer, le sexe, l'âge, et parfois le niveau scolaire et l'origine ethnique. Les cas et contrôles étaient également souvent appariés sur le statut tabagique dans les études cas-témoins.
De plus, peu d'informations sont disponibles sur les effets d'un mélange de plusieurs pesticides. Celui-ci peut entraîner des effets additifs, synergiques, potentialisateurs ou encore antagonistes.

### 1. Cancers solides

#### -Cancer de la prostate *(présomption scientifique forte)*

Il fait partie des fortes présomptions scientifiques selon l'INSERM, d'après les résultats de 6 méta-analyses et une étude de cohorte prospective (AHS). Il semble fortement lié en particulier à la **chlordécone**, un insecticide organochloré, utilisée

jusqu'en 1993 dans les Antilles françaises pour lutter contre le charançon du bananier. D'autres pesticides tels que **coumaphos, fonofos, butylate, carbofuran et perméthrine** font l'objet d'une présomption moyenne et enfin 3 autres organochlorés, **dieldrine, chlordane et betaHCH,** d'une présomption faible.

Une nouvelle analyse de la cohorte française AGRICAN étudiant les activités et tâches agricoles, a trouvé une hausse du risque de cancer de la prostate associée à l'utilisation de **pesticides sur le blé et l'orge, et à l'utilisation de pesticides sur une culture fruitière supérieure à 25 hectares**, ainsi qu'aux **éleveurs utilisant des insecticides (niveau de preuve intermédiaire)** (28)**.**

Une étude de cohorte de l'AHS étudiant l'utilisation d'organochlorés chez les épouses d'agriculteurs n'a retrouvé aucun lien significatif (niveau de preuve fort) (25). Le glyphosate n'a pas non plus été incriminé dans une étude de l'AHS de fort niveau de preuve (29).

Bien que non significatif, un lien peut être suggéré avec le **diazinon** dans la cohorte AHS (30) ; ainsi qu'avec le **bromure de méthyle en présence d'antécédents familiaux** (niveau de preuve intermédiaire) (31).

Une cohorte américaine étudiant 48 pesticides spécifiques suggère un lien entre le cancer agressif de prostate et certains pesticides spécifiques mais seulement pour des expositions très importantes : **fonofos, malathion, terbufos, aldrine** (niveau de preuve intermédiaire) (32).

**L'implication du fonofos semble donc confortée. Trois autres organophosphorés et un autre organochloré se retrouvent suspectés.**

## -Mélanome cutané *(présomption scientifique moyenne)*

Le rapport de l'INSERM rapporte une faible présomption scientifique entre pesticides et mélanome. Une seule étude de cohorte s'était penchée sur le rôle de pesticides spécifiques tout en prenant en compte les facteurs de risque majeurs connus de ce cancer : elle rapportait une association significative avec l'utilisation des insecticides **carbaryl, parathion et toxaphène** ainsi que des fongicides **dithiocarbamates (manèbe-mancozèbe)**.
L'analyse groupée de deux nouvelles études cas-témoins a mis en évidence une hausse du risque de mélanome pour **toute utilisation de pesticides, en particulier d'une durée supérieure à 10 ans**, et a confirmé le risque lié aux **fongicides et insecticides organophosphorés** (niveau de preuve intermédiaire). Elle a également retrouvé une association significative avec les **herbicides** et un **effet synergique entre pesticides et soleil** (33).

**L'apport de ces nouvelles connaissances nous permet d'accroître la présomption scientifique pré-existante.**

## -Cancer du sein *(présomption scientifique moyenne)*

La plupart des études sur les risques de cancer en rapport avec des expositions professionnelles aux pesticides ont été effectuées chez les hommes. Le cancer du

sein chez l'homme constituant un événement rare, les informations sur le cancer du sein en rapport avec les expositions professionnelles aux pesticides sont donc très parcellaires.
L'INSERM mentionnait dans son rapport que le risque de cancer du sein chez les femmes exposées professionnellement aux pesticides n'avait pas été évalué de façon assez complète et détaillée pour en tirer des informations utiles sur le rôle joué par les pesticides dans l'apparition de ce cancer. Les études étaient discordantes. L'herbicide **2,4,5-TP** a été mis en cause dans une seule étude états-unienne.

Nous avons trouvé 4 nouvelles études de cohorte, toutes nord-américaines.

Le cancer du sein chez les épouses d'agriculteurs a été associé à l'exposition au **chlorpyrifos et au terbufos**, deux organophosphorés (niveau de preuve intermédiaire), ainsi qu'à **toute exposition d'organophosphoré** (niveau de preuve intermédiaire) (34,35).

**Le sous-type de cancer du sein ER-/PR-** a été relié à l'exposition à la **dieldrine**, un organochloré (niveau de preuve fort) et au **chlorpyrifos, un organophosphoré** (niveau de preuve intermédiaire) (25,34).

**Ces études concordent donc vers une mise en cause des organophosphorés dans le cancer du sein chez les épouses d'agriculteurs manipulant personnellement des pesticides.**

## -Tumeurs du système nerveux central (SNC) *(présomption scientifique moyenne)*

Le rapport de l'INSERM faisait part d'une présomption scientifique faible de lien entre exposition aux pesticides et tumeurs cérébrales (gliomes, méningiomes), d'après les résultats de trois méta-analyses, d'études de cohortes et d'études transversales. Il n'était pas possible à l'époque de mettre en cause des matières actives précises, voire des groupes de pesticides. Toutefois, une élévation de risque significative d'incidence de tumeurs cérébrales était rapportée dans l'AHS chez les personnes ayant le niveau d'exposition le plus élevé de chlorpyrifos. Des données expérimentales chez l'animal, signalant des effets avec des dérivés nitrosés, n'ont pas été confirmées jusque-là par les études épidémiologiques existantes.

La première étude incluse dans notre travail est une cohorte française de haut niveau de preuve (24) étudiant les activités et tâches agricoles. **L'application de pesticides était la tâche qui augmentait le plus significativement le risque de tumeur cérébrale, et en particulier de gliome.**

Selon une autre étude de cohorte états-unienne de fort niveau de preuve, le risque de gliome serait accru chez les utilisateurs d'**au moins un organochloré, en particulier le lindane** (25).

A contrario, une étude cas-témoins états-unienne de niveau de preuve intermédiaire étudiant plusieurs familles et pesticides spécifiques dont les organochlorés, n'a trouvé aucune hausse du risque de gliome (26).

A noter qu'une revue systématique ayant intégré des études publiées de 2010 à 2017, a conclu que l'exposition aux pesticides et l'agriculture semblaient associées à un risque accru d'apparition du tumeurs cérébrales primitives chez l'adulte (27).
**Sur la base de 2 études de fort niveau de preuve dont une étude de cohorte française, nous pensons pouvoir faire passer la présomption scientifique de faible à moyenne concernant le lien entre pesticides et tumeurs cérébrales. De nouvelles études épidémiologiques sont encore indispensables pour confirmer une mise en cause éventuelle des organochlorés.**

## -Cancer du poumon *(présomption scientifique moyenne)*

Nous avons trouvé 3 études de cohorte prospective depuis 2012.
La première a retrouvé un risque de cancer du poumon accru chez les agriculteurs américains exposés fortement au **diazinon**, avec une relation dose-réponse significative (niveau de preuve fort) (30).
La deuxième cohorte de l'AHS étudiant 43 pesticides spécifiques (diazinon et acétochlor non étudiés) et l'apparition de cancer du poumon, a mis en évidence une association significative pour des expositions élevées au **chlorimuron éthyle**, un herbicide sulfonylurée ainsi que des hausses non significatives pour **la pendiméthaline, la dieldrine et la parathion** (niveau de preuve intermédiaire) (37).
Enfin, la dernière étude de cohorte de l'AHS étudiant spécifiquement l'**acétochlor** et différents types de cancers, met en évidence une hausse significative du risque de cancer du poumon (faible niveau de preuve) (38).

## -Cancer de vessie *(présomption scientifique faible)*

Le précédent rapport de l'INSERM de 2013 n'en fait pas mention. La littérature sur les activités agricoles et le risque de cancer de la vessie est rare. L'arsenic, autrefois utilisé comme pesticide en France, est cancérogène pour la vessie (IARC 2012). Néanmoins, la plupart des études menées auprès d'agriculteurs n'ont pas démontré de risque plus élevé de cancer de la vessie par rapport à la population générale. La cohorte prospective de propriétaires agricoles et de travailleurs agricoles en France (AGRICAN) a signalé une réduction significative des risques de mortalité de 30 à 50% pour ce cancer (15). Cependant, ces résultats peuvent en partie s'expliquer par une prévalence plus faible du tabagisme chez les agriculteurs par rapport à la population générale (16). Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que certains types spécifiques d'exposition ou de tâches agricoles puissent être positivement associés au cancer de la vessie. Certaines études ont porté sur l'utilisation globale des pesticides. Leurs résultats étaient contradictoires: certains rapportaient un risque plus élevé de cancer de la vessie parmi les applicateurs d'**insecticides** (17) ou les sujets ayant utilisé des pesticides depuis la plus longue durée (18), alors qu'une étude ne signalait pas une incidence plus élevée de cancer de la vessie chez les utilisateurs d'insecticide (19). Un risque accru de cancer de la vessie dans une cohorte d'agriculteurs exposés professionnellement à l'herbicide amine aromatique, **l'imazéthapyr** avait été retrouvé dans la cohorte AHS (20). Les autres pesticides spécifiques ont été peu explorés.

Depuis 2012 nous avons trouvé 2 nouvelles études : la première, l'étude de cohorte française AGRICAN (21), a constaté une augmentation significative de cancers de la vessie chez les producteurs de légumes cultivés en plein champs avec une relation exposition-réponse pour la durée. Ce risque était plus élevé chez les femmes que

chez les hommes, et surtout chez les non-fumeurs. Elle s'en est tenue à une liste de tâches agricoles, sans étude de pesticide en particuliers. **L'application de pesticides sur les cultures, d'insecticides sur les animaux, et d'herbicides dans la cour des fermes n'augmentait pas significativement le risque**. Cependant, il existait une association non significative avec la maintenance et surtout la **réparation d'équipements d'application des pesticides,** ainsi qu'avec le travail en serre et le semi de pois (niveau de preuve intermédiaire).

La cohorte états-unienne de l'AHS (22) nous éclaire un peu plus sur les pesticides spécifiques incriminés: plusieurs associations significatives ont eu lieu avec **l'imazaquine, le bentazon, le bromoxynil, le chloramben, le dichlofop-méthyl et le DDT (niveau de preuve fort).**
Cette étude a également mis en évidence des tendances dose-réponse uniquement **chez les non fumeurs** qui utilisaient imazéthapyr, 2,4,5-T, aldicarb, carbofuran, chlordane, fonofos, perméthrine et toxaphène. Ce qui signifie que ces facteurs de risque possibles de cancer de la vessie pourraient être plus facilement détectables chez les personnes non exposées à des facteurs de risque puissants comme la fumée du tabac.

**Bien qu'aucun de ces deux herbicides n'ait démontré de preuve de cancérogénicité chez la souris ou le rat, un lien possible entre l'exposition à l'imazéthapyr et à l'imazaquine et le risque de cancer de la vessie reste vraisemblable car ces herbicides sont des amines aromatiques, une classe chimique liée au cancer de la vessie.**
**Une évaluation supplémentaire est justifiée pour confirmer les effets du bentazon et du bromoxynil bien qu'il existe peu de données à l'appui de ces conclusions.**
**Les insecticides organochlorés ont été liés à plusieurs sites de cancers (23), mais il s'agit de la première étude suggérant un lien avec le cancer de vessie.**
**Le CIRC classe les herbicides chlorophénoxy comme potentiellement cancérogènes pour l'homme (groupe 2B). Ces données suggèrent un lien possible entre l'exposition à l'herbicide chlorophénoxy et le cancer de la vessie.**
**Bien que les analyses comprennent un ajustement sur le statut tabagique et son intensité, le nombre de personnes n'ayant jamais fumé qui développent un cancer de la vessie étant faible, des études beaucoup plus vastes seront nécessaires pour évaluer pleinement une relation entre les pesticides, le tabagisme et le risque de cancer de la vessie.**

## -Cancer du pancréas *(présomption scientifique faible)*

Une nouvelle étude de la cohorte états-unienne AHS a mis en évidence un **risque accru de cancer du pancréas pour l'exposition au lindane** (fort niveau de preuve) (34).
Une étude cas-témoin hollandaise n'a cependant retrouvé aucune association significative avec l'exposition globale aux pesticides ni avec aucune classe chimique (niveau de preuve intermédiaire) (36).

## -Cancer du foie *(présomption scientifique faible)*

L'INSERM n'en a pas fait mention dans son rapport. Nous avons trouvé une étude de cohorte de l'AHS et une cas-témoins californienne.

Le cancer du foie chez les agriculteurs serait ainsi accru en cas d'**exposition importante au metolachlore** (niveau de preuve intermédiaire), un organochloré classé comme « cancérogène possible pour l'homme » selon l'Environmental Protection Agency (EPA), pour lequel existent déjà des observations d'augmentation des néoplasmes hépatiques chez certains animaux exposés (39).
Le risque serait également accru uniquement chez les hommes vivant dans les zones agricoles intenses et exposés aux **organochlorés** (niveau de preuve faible) (40).

## -Cancer colorectal *(présomption scientifique faible)*

Il pourrait être associé à une utilisation élevée d'**acétochlor** (niveau de preuve faible) (38).

## -Cancer de l'estomac *(présomption scientifique faible)*

L'utilisation de **bromure de méthyle s'est retrouvée associée à une hausse du risque de cancer de l'estomac** dans une étude de cohorte chez des agriculteurs américains (niveau de preuve intermédiaire) (31).

## -Cancers thyroidien et ovarien *(présomption scientifique faible)*

Une étude récente de l'AHS a retrouvé un **risque accru de cancer thyroidien pour des expositions au malathion**, un organophosphoré (niveau de preuve intermédiaire) (34).
**Cette même étude a également retrouvé un risque de cancer ovarien pour une exposition au diazinon (niveau de preuve intermédiaire).**

### 2. Pathologies hématologiques

## - Lymphomes non-hodgkiniens (LNH) *(présomption scientifique forte)*

L'INSERM a fait part d'une forte présomption d'un lien entre les pesticides (en particulier lindane, DDT, organophosphorés, malathion) et les LNH chez les agriculteurs, d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS). Il existait également une présomption moyenne pour le terbufos, le diazinon et le glyphosate, et une présomption faible pour les organochlorés, le chlordane, l'aldrine, l'association DDT + malathion, le coumaphos, le chlorpyrifos, le fonofos, les carbamates, le carbaryl, le carbofuran, le butylate, l'atrazine et les phénoxyherbicides.

Une nouvelle étude française rétrospective n'a retrouvé aucun lien entre l'exposition professionnelle aux grandes classes de pesticides et les quatre sous-groupes de LNH (41) mais elle était de faible niveau de preuve.

Une nouvelle cohorte de l'AHS **confirme la hausse du risque de LNH pour le lindane et le DDT** parmi 26 autres pesticides spécifiques (niveau de preuve intermédiaire) (42). Cependant une cohorte de l'AHS chez les épouses d'agriculteurs n'a pas retrouvé de hausse significative de ce risque en cas d'exposition aux organochlorés (25).

Les insecticides à base de **carbamate** et le fongicide captan pourraient également favoriser cette pathologie, mais l'étude comportait un faible nombre de cas exposés (43).

Une cohorte de l'AHS étudiant spécifiquement le **métolachlor** et différents types de cancers a retrouvé un risque significativement accru de lymphome à cellules folliculaires (niveau de preuve intermédiaire) (39).

Une étude italienne cas-témoins de faible niveau de preuve a retrouvé une hausse du risque de **LNH et de lymphome B diffus à grandes cellules pour le captafol**, ainsi qu'un risque accru de **LNH, lymphome folliculaire et lymphome diffus à grandes cellules pour le paraquat** (44)**.**

Une étude cas-témoin européenne de faible niveau de preuve étudiant les LNH et leurs sous-types a mis en évidence une **hausse du risque de leucémie lymphoide chronique pour une exposition aux organophosphorés sans retrouver de risque accru de LNH** (45)**.**

**Ces nouvelles études confirment donc l'implication des pesticides lindane, DDT et les carbamates dans l'apparition de LNH chez les agriculteurs. De nouvelles études sont nécessaires pour préciser le rôle du captafol, du paraquat et du metolachlor.**

## -Myélome multiple *(présomption scientifique forte)*

Le myélome fait l'objet d'une forte présomption scientifique de lien avec les pesticides selon l'INSERM, d'après les résultats de 6 méta-analyses et 2 cohortes prospectives. Cependant l'exposition aux pesticides semblait induire plus de cas de MGUS (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance*) que de myélomes proprement dits. Quelques études suggéraient une hausse du risque pour une exposition à de fortes doses de perméthrine ainsi qu'au glyphosate.

Nous avons trouvé 3 nouvelles études : une cohorte de l'AHS, et deux études cas-témoins américaine et canadienne.

La première étude cas-témoins canadienne étudiant plusieurs familles chimiques et le glyphosate a retrouvé une hausse du risque de myélome pour une exposition aux **insecticides à base de carbamate et en particulier le carbaryl, ainsi que pour le fongicide captan** (niveau de preuve intermédiaire) (43).

La seconde étude cas-témoins nord-américaine étudiant 9 pesticides spécifiques (dont le glyphosate) a retrouvé un risque significativement accru pour des expositions au **carbaryl, captan et DDT** (niveau de preuve intermédiaire) (48).

La cohorte de l'AHS étudiant 26 pesticides spécifiques, n'a pas retrouvé de risque accru pour les pesticides pré-cités dans les études cas-témoins, mais a confirmé de manière significative l'implication de la **perméthrine** (niveau de preuve intermédiaire) (42).

**Le caractère novateur de ces derniers résultats et les conceptions rétrospectives de ces études nécessitent de nouvelles études épidémiologiques afin de confirmer l'implication éventuelle du carbaryl, du captan et du DDT. En revanche, aucune de ces 3 récentes études n'a pu mettre en cause le glyphosate.**

## -Syndromes myélodysplasiques *(présomption scientifique moyenne)*

Ils ne sont pas mentionnés dans le rapport de l'INSERM.

Une étude cas-témoins grecque récente a retrouvé un risque significatif de syndrome myélodysplasique pour une exposition globale aux pesticides, ainsi qu'une exposition aux **herbicides, insecticides, paraquat et à l'association tabagisme et pesticides** (49). Le glyphosate présentait un risque accru mais non significatif (niveau de preuve intermédiaire).

Une méta-analyse publiée en 2014, regroupant 11 études cas-témoins, avait déjà confirmé une association significative entre SMD et pesticides (50). Cependant, aucun pesticide spécifique n'était incriminé jusqu'à présent à notre connaissance. Des études prospectives sont encore nécessaires pour vérifier cette association.

## - Lymphome de Hodgkin *(présomption scientifique faible)*

Le rapport de l'INSERM concluait à une faible présomption de lien entre le lymphome de Hodgkin et l'exposition aux pesticides en général dans le secteur agricole, d'après les résultats de 4 méta-analyses et d'une cohorte prospective. Les données épidémiologiques disponibles ciblant des substances actives sont rares. Elles portent sur des nombres de cas extrêmement faibles et sont insuffisantes pour conclure quant aux risques de maladie de Hodgkin que pourraient présenter certaines des substances actives.

Nous avons trouvé 2 nouvelles études cas-témoins canadiennes de niveau de preuve intermédiaire retrouvant une augmentation du risque de lymphome de Hodgkin pour toute exposition au **chlorpyrifos**, toute exposition à **plus de 2 fongicides avant 40 ans et à 2 pesticides classés probablement cancérigènes par le CIRC** (46,47).

### 3. Pathologies neurologiques

## -Maladie de Parkinson *(présomption scientifique forte)*

L'hypothèse d'un lien entre la maladie de Parkinson et l'exposition aux pesticides a été émise au début des années 1980 suite à la survenue de plusieurs cas de syndrome parkinsonien après injection intraveineuse de 1-méthyle-4-phenyl-1,2,3,6-

tetrahydro pyridine (MPTP). Le produit de dégradation du MPTP a une structure chimique proche de celle du paraquat, herbicide non sélectif commercialisé depuis les années 1960 et qui a été très largement utilisé (interdit aujourd'hui). Suite à cette observation, de nombreuses études ont porté sur la relation entre la maladie de Parkinson, le métier d'agriculteur et l'exposition aux pesticides.
Le rapport de l'INSERM concluait à une forte présomption scientifique de lien avec les **pesticides, herbicides, insecticides** et en particulier avec les **organochlorés** d'après plusieurs études de cohortes, à une présomption moyenne pour le **paraquat et la roténone** d'après une seule étude de cohorte, ainsi qu'à une faible présomption scientifique pour la **dieldrine** d'après une seule étude cas-témoin réalisée dans la population générale.

Une nouvelle étude française (51) a **confirmé l'incidence plus élevée de maladie de Parkinson chez les agriculteurs français avec une augmentation de 13% du risque** (niveau de preuve intermédiaire).

Selon une autre étude cas-témoins française portant sur 133 patients (52), cette augmentation pourrait être liée à l'**utilisation de pesticides dans les vignobles et à une utilisation intense de pesticides, insecticides et fongicides quelle que soit la culture, alors qu'il n'y avait aucune association avec les herbicides**. Les associations les plus fortes ont été observées chez les personnes exposées fréquemment au cours d'une longue période. De plus, l'association entre la MP et les pesticides / insecticides était **significative pour le sous-type à tremblement dominant,** le plus fréquent et typique de la MP (niveau de preuve intermédiaire).
L'association avec les vignobles reflète probablement le niveau élevé d'utilisation de pesticides dans ces exploitations ; en effet, les vignobles se classent au deuxième rang pour l'utilisation d'insecticides et au premier pour l'utilisation de fongicides.

Une troisième étude française au sein de la cohorte AGRICAN a porté sur l'étude de pesticides spécifiques grâce à la matrice française d'exposition aux cultures PESTIMAT qui a été construite pour reconstituer l'utilisation des pesticides en France depuis 1950 dans les principales cultures. Elle a mis en évidence un lien significatif avec le **zineb et le ziram, deux dithiocarbamates**, et une association non significative avec la **roténone** précédemment suspectée (niveau de preuve intermédiaire).

Une autre étude cas-témoins hollandaise de niveau de preuve intermédiaire (53) a trouvé une hausse significative du risque avec un autre pesticide de la famille des carbamates : le **bénomyl**, mais n'a pas retrouvé de risque accru pour une exposition au paraquat.
Le bénomyl est un fongicide de la famille des benzimidazoles utilisé depuis 30 ans sur une vaste gamme de cultures. En 2001, il a été interdit dans de nombreuses régions du monde, y compris en France. Le bénomyl a fait l'objet de deux études épidémiologiques antérieures sur la MP qui ont rapporté une tendance à un risque accru de maladie de Parkinson (54,55). Il existe également des preuves toxicologiques à l'appui d'une association possible entre le bénomyl et le risque de MP (56).

**Enfin, une dernière étude cas-témoins américaine a étudié les expositions résidentielles et professionnelles aux organophosphorés grâce à un système d'information géographique et a retrouvé un risque accru pour tous les organophosphorés et surtout les expositions aux adresses professionnelles** (57)**.**

**Le paraquat ne s'est donc pas retrouvé incriminé dans la nouvelle étude cas-témoins mais les études les plus récentes ont permi de confirmer la forte présomption de maladie de Parkinson avec l'utilisation de pesticides et insecticides, ainsi que de révéler une association probable avec les fongicides dont le zineb et le ziram ainsi que le bénomyl.**

## -Troubles cognitifs *(présomption scientifique forte)*

L'impact potentiel des pesticides sur le fonctionnement cérébral a été évoqué en raison de l'identification clinique d'altérations chroniques des fonctions cognitives dans les suites d'intoxications aigues par des organophosphorés.
L'INSERM a fait part d'une présomption scientifique modérée de lien entre l'exposition aux pesticides, principalement aux **organophosphorés**, et des troubles cognitifs chez les agriculteurs, sur la base des résultats d'une méta-analyse récente.

Une nouvelle étude de cohorte française, PHYTONER, a étudié 11 organophosphorés chez les travailleurs de la vigne et **confirme les résultats précédents, à savoir une baisse des performances cognitives pour une exposition cumulée aux organophosphorés, significativement plus prononcée sur le Mini Mental Status (MMSE), mais sans relation dose-effet claire. Le mevinphos est l'organophosphoré ayant eu le plus d'impact** (59)**.**
En raison de sa forte toxicité par inhibition de l'acétylcholinestérase, la commercialisation du mevinphos a été arrêtée en France en 2003.

**Cette nouvelle étude française renforce la présomption scientifique de l'INSERM.**

A noter qu'une revue systématique incluant 3 études publiées après 2012, suggère une association entre l'exposition professionnelle chronique aux pesticides organophosphorés et les troubles neuropsychologiques (difficultés au niveau des fonctions exécutives, de la vitesse psychomotrice, de la parole, de la mémoire, de l'attention, de la vitesse de traitement, du fonctionnement visuospatial et de la coordination). Cependant, il n'y avait pas de consensus sur les compétences cognitives affectées. Des batteries neuropsychologiques validées devraient être administrées (60).

## -Sclérose latérale amyotrophique (SLA) *(présomption scientifique faible)*

La précédente expertise de l'INSERM avait fait état d'une présomption scientifique faible entre l'exposition aux pesticides et la SLA, au vu d'études discordantes. Ces études étaient surtout rétrospectives et n'étudiaient que les pesticides généraux ou les classes fonctionnelles.

Une récente étude de cohorte française a suggéré une hausse du risque (non significative) de SLA chez les agriculteurs (51).

Une étude cas-témoins américaine étudiant SLA et organochlorés a mis en évidence une hausse du risque en cas d'exposition déclarée aux **pesticides en général** et en cas de concentration sanguine en 2 pesticides **organochlorés** : pentachlorobenzène et cis-chlordane (niveau de preuve intermédiaire) (58).

Etant donné le protocole de l'étude, de nouvelles études de cohorte de grande puissance sont nécessaires pour conforter cette faible présomption scientifique.

### 4. Pathologies psychiatriques

#### -Dépression *(présomption scientifique faible)*

Plusieurs études internationales ont mis en évidence des taux de dépression et de suicide plus élevés chez les agriculteurs que dans la population générale. Elle fait l'objet par l'INSERM d'une présomption scientifique faible de lien avec l'exposition aux pesticides d'après les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans l'AHS et d'autres études transversales.

Une étude cas-témoins française de niveau de preuve intermédiaire a retrouvé un risque significativement accru de dépression pour l'**utilisation d'herbicides pendant plus de 19 ans, les insecticides carbamates, l'acide picolinique et le dinitrophénol** (61)**.**

Une étude américaine de même niveau de preuve (62) a cependant retrouvé des associations avec d'autres types de pesticides : **fumigants et organochlorés**, ainsi qu'avec l'utilisation systématique de sept pesticides individuels: **le fumure de phosphure d'aluminium et le dibromure d'éthylène; l'herbicide phénoxy 2,4,5-T; l'insecticide organochloré dieldrine; et les organophosphorés diazinon, malathion et parathion.**

Une autre étude n'a retrouvé d'association qu'avec les seuls **composés phénoxy** (63).

L'AHS a également étudié l'impact chez les femmes d'agriculteurs de 11 classes fonctionnelles et chimiques de pesticide et 50 molécules spécifiques et n'a mis en évidence qu'une hausse pour **le métalaxyl et la perméthrine** (niveau de preuve intermédiaire) (64).

Enfin deux études transversales ont trouvé avec l'exposition aux **organophosphorés** pour l'une, simplement une qualité de vie et des échelles de santé mentale inférieures, sans chiffre accru de stress, anxiété ou dépression (65), et pour l'autre, une hausse de 50 % du risque de trouble psychiatrique mineur (66).

Devant la discordance des résultats de ces études, de nouvelles études de cohortes sont nécessaires pour préciser l'implication de pesticides spécifiques dans la dépression chez les agriculteurs.

## 5. Pathologies métaboliques

### -Dysthyroidies *(présomption scientifique faible)*

L'INSERM n'a pas pu conclure sur un éventuel lien entre pesticides et dysthyroidie en raison de faibles associations mises en évidence dans seulement quelques études transversales.

Une récente étude de cohorte de l'AHS réalisée chez des hommes agriculteurs montre un risque accru d'hypothyroidie en rapport avec une exposition à **6 herbicides** (2,4-D, 2,4,5-T, 2,4,5-TP, alachlor, dicamba, huile de pétrole) et 8 insecticides dont **5 organochlorés** (chlordane, DDT, heptachlore, lindane, toxaphène, diazinon, malathion, carbofurane) (niveau de preuve intermédiaire) avec une relation dose-effet pour l'alachlor, le 2,4-D, le chlordane, le DDT et le lindane (67).

Une autre étude menée chez leurs épouses retrouve des associations avec de tout autres pesticides : benomyl, maneb/mancozèbe, métalaxyl, parathion et pendiméthaline appliquée après 60 ans, ainsi qu'un risque d'hyperthyroidie non retrouvé dans l'étude précédente, pour maneb/mancozèbe, métalaxyl, diazinon, metolachlore, et des fertilisants chimiques (68).

Le diazinon est donc paradoxalement retrouvé comme facteur de risque d'hypothyroidie chez les hommes agriculteurs, et d'hyperthyroidie chez leurs épouses.

Au vu de la discordance de nos résultats, d'autres études sont encore à mener pour pouvoir tirer une conclusion sur ce problème de santé.

### -Diabète *(présomption scientifique faible)*

En 2012, l'INSERM a évalué 22 études qui ont mis en évidence un lien entre diabète de type 2 et organochlorés (pp'-DDT, aldrine, chlordane, heptachlore), organophosphorés (dichlorvos, trichlorfon) et herbicides (alachlore, cyanazine). Ces études étaient assez convergentes, avec une hausse du risque chez les sujets les plus exposés, en particulier aux organochlorés, mais il existait plusieurs limites : certains facteurs de confusion potentiels n'étaient pas pris en compte (perte de poids récente, antécédents familiaux de diabète), assez peu d'études étaient de nature prospective, et enfin la majorité des études étaient américaines, peu d'études étaient européennes et aucune n'était française. Les données étaient donc encore trop parcellaires pour pouvoir conclure sur cette association.

Nous n'avons toujours pas trouvé d'étude française sur le sujet. Notre première étude était une nouvelle fois états-unienne : une cohorte de l'Agricultural Health Study (69) qui a retrouvé une association significative entre le diabète chez les épouses d'agriculteurs utilisant personnellement des pesticides et **la dieldrine (OC), le fonofos (OP) et le parathion (OP)** (niveau de preuve fort). Cependant ces 3 pesticides n'étaient pas associés au diabète chez leurs époux.

Le **2,4,5-TP** était associé à la fois au diabète de type 2 chez les épouses (niveau de preuve fort) et au diabète gestationnel, mais non au diabète chez les hommes agriculteurs.
Seul le **phorate** (OP) était associé au diabète à la fois pour son utilisation chez les agriculteurs et chez leurs épouses (niveau de preuve fort) et il était également associé au diabète gestationnel chez les épouses.
L'existence de relation dose-réponse entre des pesticides spécifiques et le diabète chez les femmes exposées professionnellement reste encore à étudier.

Dans une seconde étude thailandaise cas-témoin, le diabète était associé à l'utilisation générale de rodenticides, et à des pesticides spécifiques : endosulfan (OC), mevinphos (OP), carbaryl (insecticide carbamate) et benlate (fongicide) (niveau de preuve intermédiaire). Tous les organophosphorés (sauf un) et les insecticides carbamates avaient un risque majoré, bien que non statistiquement significatif. A noter que les agriculteurs indiens ne portent leurs équipements de protection individuels (EPI) que dans 30 % des cas (70).

**Le phorate est un organophosphoré qui accroît vraisemblablement le risque de diabète chez les agriculteurs exposés, mais une nouvelle étude de cohorte de plus grande puissance serait utile pour caractériser l'effet des carbamates, organochlorés et organophosphorés spécifiques, et pour confirmer l'influence du fongicide benlate. L'herbicide 2,4,5-TP pourrait être un facteur de risque de diabète uniquement chez les femmes, mais les mécanismes biologiques de cette relation spécifique au sexe ne sont pas clairement établis.**

### 6. Pathologies respiratoires

### -Bronchite chronique *(présomption scientifique faible)*

L'INSERM n'en fait pas mention dans son dernier rapport. L'agriculture est reconnue comme un facteur de risque de certaines maladies respiratoires, notamment la bronchite chronique et l'altération de la fonction pulmonaire. Ces troubles ont été liés à l'exposition à des animaux d'élevage, en particulier les porcs et les volailles, et à l'élevage laitier par rapport aux sujets témoins non producteurs (71,72), ainsi qu'à des contaminants de l'air intérieur, tels que des gaz, des poussières et des endotoxines (73,74).
L'Agricultural Health Study a fait état d'un risque accru de bronchite chronique associé à une exposition élevée aux pesticides et en particuliers à l'utilisation de 11 pesticides dont 7 insecticides (75).

**Une nouvelle étude française transversale** (76) **sur les activités agricoles n'a pas retrouvé de hausse du risque pour une utilisation globale de pesticides sur les cultures ni d'insecticides sur les animaux. En revanche elle met en évidence un risque accru chez les cultivateurs de pommes de terre et en particulier les utilisateurs de pesticides sur ces mêmes cultures, ainsi qu'en cas d'empoisonnement aigu aux pesticides (faible niveau de preuve).**
En France, la production de pommes de terre est l'un des plus gros consommateurs de pesticides, en quantité appliquée par hectare et est celui dans lequel le nombre de traitements appliqués est le plus élevé (19 par champ et par an, principalement

avec des fongicides). La nature transversale de l'étude ne permettant pas de conclure à un lien causal, la reproductibilité de ces résultats doit donc être testée par d'autres études épidémiologiques afin de détailler également le rôle de la durée d'utilisation des pesticides, des familles de produits chimiques, des pesticides spécifiques et de l'intensité de l'exposition.

## -Apnées du sommeil (présomption scientifique faible)

A notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'existait auparavant sur l'apnée du sommeil en relation avec l'exposition aux pesticides.

Une seule étude, de métholodologie cas-témoins nichée dans la cohorte AHS et étudiant 63 pesticides spécifiques, s'est penchée sur le sujet et a trouvé une association significative et une relation exposition-réponse avec le **carbofuran**, un carbamate, pour une exposition qui avait commencé dans tous les cas avant l'âge signalé du début des apnées du sommeil (80).

L'acétylcholinestérase agit sur les neurones cholinergiques impliqués dans le contrôle de la respiration dans le cycle veille-sommeil. L'empoisonnement par des pesticides dotés de ce mécanisme d'action peut entraîner une dépression respiratoire (81). Ainsi, les carbamates pourraient jouer un rôle dans l'apparition et / ou la progression de l'apnée du sommeil centrale.
A noter qu'aucune association significative n'a été retrouvée avec les organophosphorés qui sont considérés comme des inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase.

**Etant donné les résultats novateurs de cette première étude, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer l'influence du carbofuran sur les apnées du sommeil.**

## -Asthme

Cette pathologie n'a pas fait l'objet de recherche dans la littérature par le collectif de l'INSERM. Nous n'avons pas trouvé d'étude française récente sur le sujet.

Une étude canadienne rétrospective étudiant 7 classes chimiques de pesticides a retrouvé un sur-risque d'asthme pour les **composés phénoxy utilisés pendant plus de 23 ans** (faible niveau de preuve) (77).

Une étude transversale états-unienne de faible niveau de preuve étudiant 36 pesticides spécifiques, a mis en évidence un pourcentage plus élevé d'exacerbation d'asthme allergique chez les agriculteurs exposés à **l'herbicide pendiméthaline et l'insecticide aldicarbe** (78).

L'étude du paraquat lors d'une étude transversale sud-coréenne sur l'asthme, BPCO et rhinite allergique n'a pas retrouvé d'association significative (faible niveau de preuve) (79).
**Ces études discordantes de faible niveau de preuve ne permettent pas de suspecter véritablement un lien, d'autres études épidémiologiques sont nécessaires.**

## 7. Autres pathologies

### -Insuffisance rénale terminale *(présomption scientifique moyenne)*

Seuls certains pesticides spécifiques semblent associés à l'insuffisance rénale terminale pour des utilisations intenses par les agriculteurs masculins et avec des relations exposition-réponse significatives : **les herbicides atrazine, pendiméthaline, métolachlor, alachlor, paraquat, et le fongicide métalaxyl** (niveau de preuve fort) (82). Une hausse significative du risque a aussi été rapportée pour des utilisations modérées de **chlorimuron-éthyl, imazéthapyr** et huile de pétrole. A noter qu'il n'a été retrouvé aucune preuve d'association avec le glyphosate, herbicide le plus utilisé au monde et qui a été retiré du marché Sri-lankais pour des suspicions de néphropathie toxique, avant d'avoir été ré-autorisé en 2018.

Une seconde étude réalisée chez les épouses d'agriculteurs qui utilisent personnellement du **chlorimuron-éthyle**, un herbicide, montre une augmentation du risque d'insuffisance rénale terminale (niveau de preuve intermédiaire) (83). Des hausses non significatives du risque ont été retrouvées pour l'utilisation d'**alachlor** et d'**imazéthapyr.**
Cette étude nous apprend également qu'une exposition indirecte des épouses d'agriculteurs, via l'utilisation de pesticides par leur mari, peut accroître leur risque d'insuffisance rénale terminale. C'est le cas pour 2 herbicides : le **paraquat** et le **butylate**.

**Les herbicides atrazine, pendiméthaline, métolachlor, alachlor, paraquat, chlorimuron-éthyle, imazéthapyr et le fongicide métalaxyl présentent vraisemblablement un sur-risque d'insuffisance rénale terminale chez les agriculteurs. Une étude de cohorte de plus forte puissance est encore nécessaire pour confirmer les résultats concernant huile de pétrole, butylate, chlordane et coumaphos.**

### -Polyarthrite rhumatoide (PR) *(présomption scientifique faible)*

L'INSERM n'en a pas fait mention dans sa dernière expertise. Bien que les pesticides n'aient pas été étudiés dans des modèles animaux de PR, divers effets immunotoxiques observés sur différents types de pesticides soutiennent une gamme de mécanismes plausibles compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les pesticides pourraient contribuer à la PR (84,85). Cependant, seules quelques études ont examiné les types de pesticides en relation avec la PR et les organochlorés ont été incriminé dans l'une d'elles (86–88).

Nous rapportons ici 2 études cas-témoins et 1 étude transversale.
L'étude cas-témoins nichée dans la cohorte Agricultural Health Study (AHS) (89) est la première à étudier l'association de la PR avec de nombreux pesticides spécifiques chez les hommes agriculteurs. Elle a pu mettre en évidence une association significative pour toute utilisation de pesticides spécifiques de différentes familles : le **fonofos**, un insecticide organophosphoré, le **carbaryl**, un insecticide carbamate, et le **chlorimuron-éthyl**, un herbicide sulfonylurée ; ainsi que pour une **exposition > 200 jours par an de chlorothalonil,** un fongicide isophtalonitrile. Elle a également révélé une tendance dose-réponse pour l'**atrazine**, un herbicide triazine, et le

**toxaphène**, un insecticide organochloré. Il n'y avait aucune association avec le glyphosate ni avec le maneb (niveau de preuve intermédiaire).

L'étude cas-témoins réalisée auprès des épouses des agriculteurs de l'AHS (90) a mis en évidence une association significative avec deux pesticides spécifiques : le **glyphosate**, l'herbicide le plus utilisé au monde, et le **maneb**/**mancozèbe**, un fongicide. Le fonofos, le chlorimuron-éthyl et le toxaphène n'ont pas été étudiés faute de cas exposés suffisants. Aucune association ne peut être relevée avec le carbaryl ni avec l'atrazine. Cette étude a également trouvé une association significative avec l'**application d'engrais chimiques et le nettoyage avec des solvants,** et une association non significative avec le **DDT**.
Les engrais chimiques sont des formulations concentrées d'ingrédients courants, notamment d'azote, de phosphore et de potassium, et peuvent être contaminés par des métaux tels que l'uranium et l'arsenic (91). L'utilisation de solvants par le travail a été associée à plusieurs maladies auto-immunes, mais les preuves sont limitées pour la PR (92).

Une dernière étude transversale grecque (93) a montré une association significative avec la famille des **guanidines** (fongicides), des **quinones** (fongicides) et des insecticides **organophosphorés**.

C'est la première fois à notre connaissance que les guanidines et quinones se retrouvent impliqués dans la polyarthrite rhumatoide.
L'association robuste de la PR avec le maneb / mancozèbe est étayée par un petit groupe de recherches expérimentales sur l'immuno-toxicité du maneb in vitro et in vivo (94).
Le lien entre le DDT et l'auto-immunité est le plus développé de tous les pesticides évalués dans cette étude (85).
Les effets du glyphosate sur le système immunitaire ne sont pas bien connus, mais il existe des preuves qu'il peut induire une inflammation pulmonaire et des cytokines associées à une réponse immunitaire Th2 (95).

**Au vu de la discordance des résultats de ces trois études et des pesticides nouvellement impliqués, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure.**

## -Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) *(présomption scientifique faible)*

Il n'en a pas été fait référence dans le rapport de l'INSERM. Des preuves limitées suggèrent une association entre l'exposition aux pesticides et un dysfonctionnement de la rétine. Plusieurs séries de cas ont montré des signes de dégénérescence maculaire chez des personnes travaillant avec des pesticides (96,97). Dans une analyse transversale des données de l'AHS recueillies lors de l'inscription, il a été constaté une association entre DMLA prévalente auto-déclarée et l'utilisation de fongicides, insecticides organochlorés et organophosphorés chez les applicateurs de pesticides (98) et avec l'utilisation de fongicides chez leurs épouses (99).

Notre travail a inclus une nouvelle étude cas-témoins nichée dans la cohorte de l'AHS. Elle a confirmé une association significative entre la DMLA incidente diagnostiquée par rétinographie et plusieurs familles chimiques telles que **organophosphorés, organochlorés, fongicides et herbicides phénoxyacétate** (2,4-D et 2,4,5-TP) et a découvert une association significative avec plusieurs pesticides spécifiques dont les plus évidentes (exposition, tendance exposition-réponse, ajustement pour les pesticides corrélés, le sexe et le stade de la DMLA) : **chlordane, DDT, malathion, et captan.**
Cinq autres pesticides remplissaient la plupart des critères de cohérence: le phorate et le 2,4-D étaient associés de manière significative à la DMLA dans l'une des deux analyses avec des pesticides corrélés, et chacun présentait des preuves de relation dose-réponse; L'heptachlore, le diazinon et le 2,4,5-T étaient associés à la DMLA lors de l'analyse de pesticides corrélés, mais n'avaient pas mis en évidence de relation dose-réponse, peut-être parce que de petits nombres d'individus avaient été exposés.

La DMLA a été associée à 11 des 47 pesticides spécifiques évalués dans l'analyse des utilisations répétées, 11 sur 14 (79%) des hydrocarbures cycliques polychlorés, contre 10 des 33 (30%) pesticides ayant d'autres structures. Les hydrocarbures cycliques polychlorés peuvent activer les mécanismes impliqués dans la DMLA. Les insecticides organochlorés et les biphényles polychlorés (BPC) augmentent à la fois le stress oxydatif (100) et l'inflammation. Les pesticides appartenant à d'autres classes chimiques, notamment les insecticides organophosphatés et pyréthroïdes et l'herbicide bipyridylique paraquat, augmentent le stress oxydatif de la rétine (101).

**Les présents résultats concordent donc avec ceux des 2 analyses précédentes de l'AHS. Ils portent sur un nombre relativement petit de cas et ces résultats novateurs doivent être reproduits.**

**-Les blessures accidentelles non intentionnelles** chez les agriculteurs américains seraient accrues par l'application de **pesticides pendant plus de 60 jours par an**, ainsi que par l'utilisation répétée d'**herbicides**, **le fongicide ziram et le fumigant carbon disulfite** (niveau de preuve intermédiaire) (102). L'originalité de cette étude nécessite d'être reproduite.

**-HTA gravidique *(faible présomption scientifique)***

Une HTA gravidique pourrait apparaître chez des femmes enceintes ayant utilisé du **diazinon et du malathion**, deux organophosphorés, avec une hausse du risque de 12 % pour une exposition professionnelle (étude transversale italienne de faible niveau de preuve) (103).

## 8. Pesticides particuliers

### – Glyphosate

Il a été introduit comme herbicide à large spectre en 1974 et est rapidement devenu l'un des herbicides les plus utilisés au monde, à des fins agricoles et domestiques. Avec l'introduction de cultures génétiquement modifiées tolérantes au glyphosate, l'utilisation du glyphosate a considérablement augmenté à la fin des années 1990 et dans les années 2000.

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer a classé le glyphosate comme «probablement cancérogène pour l'homme», soulignant de solides preuves mécanistes et des associations positives pour le lymphome non hodgkinien (LNH) dans certaines études épidémiologiques cas-témoins (104). Une évaluation antérieure réalisée dans le cadre de l'étude sur la santé en agriculture (AHS) et suivie jusqu'en 2001 n'a révélé aucune association statistiquement significative avec l'utilisation du glyphosate et le cancer sur aucun site (105).

L'INSERM a imputé au glyphosate une présomption scientifique moyenne de lien avec les lymphomes non hodgkiniens sur la base d'études cas-témoins.

Une nouvelle étude de cohorte américaine publiée en 2018 (29)a étudié les liens entre glyphosate et tout site de cancer chez 54 251 applicateurs de pesticides suivis pendant près de 20 ans, dont 82 % utilisaient du glyphosate. **Aucune association significative n'a été retrouvée avec le risque global de cancer, ni avec les cancers lymphohématopoiétiques totaux, y compris le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple (niveau de preuve fort). Cependant, parmi les applicateurs du quartile d'exposition le plus élevé, le risque de leucémie myéloïde aiguë (LMA) était accru par rapport aux non-utilisateurs mais de manière non significative. Ce résultat est le premier à signaler une association possible avec la LMA et nécessite donc confirmation. En revanche, après cette nouvelle étude de cohorte de forte puissance doublée d'un long suivi, le lien entre glyphosate et LNH s'en retrouve affaibli.**

**Son implication dans une étude cas-témoins nord-américaine où il semblait associé à la polyarthrite rhumatoide chez les épouses d'agriculteurs nécessite des études complémentaires afin de confirmer ces premiers résultats.**

### – Métolachlore

Le métolachlore est un herbicide largement utilisé, enregistré pour la première fois en 1976. Le S-métolachlore est l'isomère le plus actif sur le plan herbicide. Le métolachlore initialement commercialisé était un mélange à 50–50 des isomères R et S. En 1997, le fabricant a enregistré un nouveau produit, le S-métolachlore, qui contenait 88% d'isomère S et 12% d'isomère R. Le S-métolachlore peut être appliqué à un taux inférieur à celui de l'ancien produit car il contient plus d'isomère actif.

Il a été classé comme cancérogène du groupe C par la US Environmental Protection Agency en raison de l'augmentation des néoplasmes hépatiques chez le rat femelle. Les études épidémiologiques sur les effets du métolachlore sur la santé sont limitées.

Une étude de cohorte prospective américaine (39)a suivi pendant près de 8 ans 49 616 agriculteurs dont plus de la moitié a utilisé du métolachlore. Aucune association entre l'utilisation de métolachlore et l'incidence de tous les cancers combinés n'a été constaté. En revanche, une **suggestion d'association est apparue pour le cancer du foie et le lymphome à cellules folliculaires**, **bien que les cas exposés aient été peu nombreux (niveau de preuve intermédiaire). Les résultats concernant le cancer du foie présentent un intérêt particulier, compte tenu des observations d'augmentation des néoplasmes hépatiques chez certains animaux exposés au métolachlore.**

- **Diazinon**

Il s'agit d'un insecticide organophosphate commun doté de propriétés génotoxiques. Il était auparavant associé au cancer du poumon dans la première évaluation de l'AHS.

La mise à jour de 2015 de l'AHS (30) confirme l'**association significative avec le cancer du poumon pour des expositions élevées au diazinon** (plus de 38 jours au cours de la vie) et identifie de nouveaux liens avec le cancer du rein et le cancer agressif de la prostate nécessitant une évaluation plus approfondie.

- **Bromure de méthyle**

Le bromure de méthyle, ou bromométhane, est un fumigant génotoxique pour le sol ayant une toxicité aiguë élevée, mais une cancérogénicité inconnue pour l'homme. D'autres utilisations incluent l'application comme pesticide après récolte pour les produits agricoles et comme traitement pour les produits importés. Bien que de nombreux pays aient réduit l'utilisation du bromure de méthyle en raison de ses propriétés d'appauvrissement de la couche d'ozone, certaines utilisations restent aux États-Unis et dans d'autres pays. En France, il a été retiré du marché en 2010.
Il existe des preuves d'un potentiel cancérogène du bromure de méthyle basé sur son activité génotoxique connue (106). Certains essais biologiques sur des rongeurs ont mis en évidence un risque accru de carcinomes de l'estomac antérieur ou d'adénomes de l'hypophyse exposés au bromure de méthyle, mais les études ont été incohérentes et le CIRC a conclu que les preuves de la cancérogénicité du bromure de méthyle chez les animaux de laboratoire étaient limitées (107). Les quelques études épidémiologiques sur le bromure de méthyle et les résultats du cancer suggèrent des associations possibles avec les cancers de la prostate, de l'estomac et des testicules (108–110).

**Une nouvelle étude de cohorte de l'AHS** (31) **sur 7814 utilisateurs et 15 cas exposés a confirmé un risque significativement accru de cancer de l'estomac pour une utilisation élevée de bromure de méthyl, et a retrouvé une hausse à la limite de la significativité de cancer de prostate chez les utilisateurs ayant des antécédents familiaux. Ces associations justifient de nouvelles études épidemiologiques. Cependant, avec la diminution de l'utilisation du bromure de méthyle dans le monde entier, les possibilités d'études complémentaires sont limitées. Toutefois, les pays en développement pourraient encore travailler dans l'avenir en raison du retard pris dans leur élimination, ainsi que dans certaines zones des pays développés (par exemple, la Californie) où le bromure de méthyle est encore utilisé.**

## *C. Perspectives pour le médecin généraliste*

### 1. Prévention primaire

Le médecin traitant, en particulier en zone rurale, est en première ligne pour informer ses patients agriculteurs et leurs familles. Il serait intéressant de consigner dans le dossier médical, l'emploi d'agriculteur avec son type de culture et les tâches effectuées, ainsi que les grands types de pesticides utilisés.
A cette occasion il est utile de rappeler la nécessité des **équipements de protection individuels (EPI)** et en particuliers le port des gants. En effet, la voie majeure de pénétration des pesticides en milieu agricole est la voie cutanée, suivie de la voie respiratoire. Il faut néanmoins garder à l'esprit que les EPI ne garantissent pas une efficacité préventive absolue.
Les exploitants agricoles peuvent également bénéficier du service **Santé et Sécurité au Travail de la MSA** où ils pourront trouver des conseillers en prévention des risques professionnels, ainsi que des infirmières et médecins du travail.
En ce qui concerne les troubles aigus quelques heures après l'exposition à un pesticide, il existe un dispositif de signalement nommé Phyt' attitude (111). Il s'agit d'un numéro vert gratuit que tout agriculteur présentant des symptômes apparus au contact direct de produits phytosanitaires ou d'une culture traitée, peut appeler, dans un objectif de recensement et d'analyse des informations sur les intoxications aigues. Il n'existe pas d'équivalent pour les intoxications chroniques.

### 2. Prévention secondaire

Elle se fait tout d'abord **en surveillant l'apparition éventuelle d'une maladie** chez un patient exerçant ou ayant exercé ce métier à risque, ensuite **en évoquant une origine professionnelle** lors de la découverte d'une pathologie chez un agriculteur.

### 3. Déclaration en maladie professionnelle

Pour rappel, une maladie professionnelle est « la conséquence d'une exposition plus ou moins prolongée à un risque qui existe lors de l'exercice habituel de la profession. Elle est la conséquence directe dune exposition à un risque physique, chimique, biologique et elle peut aussi résulter des conditions dans lesquelles cette activité professionnelle est exercée. »

Ce sont les **tableaux des maladies professionnelles** qui recensent les affections reconnues comme telles. Mais, sous certaines conditions, des maladies n'y figurant pas peuvent également être prises en charge.

Une affection peut être reconnue comme maladie professionnelle si elle figure sur l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité sociale. L'intéressé doit prouver son exposition au risque. Auquel cas, toute affection répondant aux conditions du tableau est présumée d'origine professionnelle. Ces tableaux sont créés et modifiés par décret au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales.

Chaque tableau comporte :

- la description de la maladie ;
- le délai de prise en charge, c'est-à-dire le délai maximal entre la fin de l'exposition au risque et la première constatation médicale de la maladie ;
- les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause ;
- et, pour certaines affections, la durée d'exposition au risque.

#### Les maladies « hors tableaux »

Lorsqu'une affection ne remplit pas toutes les conditions d'un tableau, voire n'apparaît dans aucun tableau, elle peut néanmoins être reconnue comme maladie professionnelle. C'est un **comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles** (CRRMP), composé d'experts médicaux, qui statue sur le lien de causalité entre la maladie et le travail habituel de la victime. Cet avis s'impose à l'organisme de sécurité sociale.

Constitué par la caisse d'assurance maladie, le dossier comprend, notamment, un avis motivé du médecin du travail de l'entreprise de la victime et un rapport de l'employeur, permettant d'apprécier les conditions d'exposition de cette dernière au risque professionnel.

**Peuvent ainsi être reconnues d'origine professionnelle :**

- les maladies désignées dans un tableau de maladies professionnelles mais pour lesquelles une ou plusieurs conditions (tenant au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux) ne sont pas remplies, lorsqu'il est établi qu'elles sont directement causées par le travail habituel de la victime ;
- les maladies non désignées dans un tableau de maladies professionnelles, lorsqu'il est établi qu'elles sont essentiellement et directement causées par le travail habituel de la victime et qu'elles entraînent une incapacité permanente d'un taux au moins égal à 25 % ou sont à l'origine de son décès.

Actuellement dans le régime agricole français, sont reconnues deux pathologies provoquées par une exposition chronique aux pesticides en général : la maladie de Parkinson et les hémopathies malignes (112).
Il existe également un tableau pour les intoxications chroniques et affections cancéreuses dues à l'utilisation de composés arsenicaux chez les vignerons et des tableaux pour divers troubles aigus occasionnés par la manipulation de phosphates, pyrophosphates et thiophosphates d'alcoyle, d'aryle ou d'alcoylaryle et autres organo-phosphorés anticholinestérasiques, par les phosphoramides anticholinestérasiques et les carbamates anticholinestérasiques ainsi que par le bromure de méthyle et des huiles minérales insecticides.

Des travaux d'expertise par l'INSERM et l'ANSES sont actuellement mis en œuvre pour la reconnaissance des maladies professionnelles en lien avec le cancer de la prostate et l'exposition aux peticides, en particulier la chlordécone.

D'après notre synthèse, le lien entre troubles cognitifs et pesticides principalement organophosphorés fait à présent l'objet d'une forte présomption scientifique et pourrait par conséquent induire une reconnaissance en maladie professionnelle.

# VI. CONCLUSION

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature dans le but de recenser les dernières études sur les effets des pesticides sur la santé dans la population la plus exposée et que nous rencontrons dans notre pratique de médecine générale : les agriculteurs.

Nous avons à l'issue de ce travail portant sur près de 8 années de recherche scientifique internationale, fait une mise à jour de l'expertise collective de l'INSERM sur les effets des pesticides sur la santé, publiée en 2013.

Les 58 études analysées ont pour certaines permis de renforcer la présomption scientifique de lien entre pesticides et diverses pathologies, parfois en identifiant de nouveaux pesticides spécifiques potentiellement en cause, et pour d'autres permis d'identifier de nouvelles relations.

De nouveaux liens présumés avec l'utilisation agricole de certains pesticides sont apparus pour les cancers de vessie, foie, sein, pancréas, poumon, estomac, thyroide et ovaire, ainsi que pour des pathologies non cancéreuses diverses et variées telles que diabète, dysthyroidies, bronchite chronique, asthme, apnées du sommeil, polyarthrite rhumatoide, DMLA, insuffisance rénale terminale.

Nous avons également pu majorer la présomption scientifique de lien avec les tumeurs cérébrales, les troubles cognitifs, le mélanome cutané et le cancer du sein et confirmer les liens entre cancer de prostate et fonofos, et entre LNH, lindane et DDT.

D'autres études épidémiologiques sont encore indispensables afin de confirmer certains résultats novateurs.

Enfin, la présomption de lien moyenne dont faisait l'objet le glyphosate avec les lymphomes non hodgkiniens d'après des études cas-témoins, se retrouve nettement affaiblie par la publication récente d'une grande étude de cohorte états-unienne, l'écartant de toute cause de cancer après un suivi de 20 ans, exceptée une hausse non significative de leucémie myéloide aigue qui nécessite des études complémentaires.

Les médecins généralistes étant les principaux acteurs en matière de soins primaires, ils sont les premiers confrontés à la difficulté d'informer clairement les agriculteurs et leur famille selon les dernières avancées de la recherche scientifique.

Dans la pratique quotidienne, il serait ainsi possible de délivrer une information claire sur les risques connus, de rappeler les mesures de prévention simples et de dépister la survenue de pathologies potentiellement liées à l'exposition professionnelle aux pesticides, auquel cas l'orientation précoce vers la médecine du travail pour une enquête étiologique approfondie et la déclaration éventuelle en maladie professionnelle seraient justifiées.

# VII. BIBLIOGRAPHIE


1. Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides. 2006 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: https://www.jstor.org/stable/1523706?origin=crossref

2. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Pesticides, effet sur la santé [Internet]. INSERM; 2013 [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4821/expcol_2013_pesticides_synthese_fr.pdf?sequence=1

3. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France [Internet]. ANSES; 2010 [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: https://www.ecophyto-pro.fr/data/exposition_population_generale_pesticides_2010_vdef.pdf

4. Institut national de veille sanitaire. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. INVS; 2013 avr.

5. AGRESTE. Mémento de la statistique agricole [Internet]. 2017 [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/memo17contexteeu.pdf

6. Les quantités de pesticides vendues en France [L'essentiel sur…, Environnement, Pesticides] : Observation et statistiques [Internet]. [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/2439/0/quantites-pesticides-vendues-france.html

7. Bergkvist C, Terron A, Tiramani M, Mohimont L, Tarazona J. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effect. In Maisons-Alfort: European Food Safety Authority; 2014.

8. Ménard C, Léon C, Benmarhnia T. Médecins généralistes et santé environnement. Evolutions. avr 2012;(26):6.

9. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Exposition des travailleurs agricoles aux pesticides [Internet]. ANSES; 2014 [cité 27 juill 2018]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0192Ra-An00.pdf

10. Exposition aux pesticides : forte présomption d'effets néfastes sur la santé humaine. Rev Prescrire. déc 2014;34(374).

11. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: http://handbook-5-1.cochrane.org/

12. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):39‑44.

13. Règlement n° 1107/2009 du 21/10/09 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil | AIDA [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://aida.ineris.fr/consultation_document/351

14. ephy | [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://ephy.anses.fr/

15. Levêque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebailly P. The AGRIculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. Int Arch Occup Environ Health. janv 2015;88(1):61‑73.

16. Waggoner JK, Kullman GJ, Henneberger PK, Umbach DM, Blair A, Alavanja MCR, et al. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. Am J Epidemiol. 1 janv 2011;173(1):71‑83.

17. Fincham SM, Hanson J, Berkel J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. Cancer. 1 mars 1992;69(5):1276‑85.

18. Peláez S, Hierro I, Oña S, Alonso L, Matilla A. [Relationship between pesticide exposure and low-grade superficial bladder urothelial carcinoma]. Med Clin (Barc). oct 2004;123(15):571‑4.

19. Zhong Y, Rafnsson V. Cancer Incidence among Icelandic Pesticide Users. Int J Epidemiol. 1 déc 1996;25(6):1117‑24.

20. Koutros S, Lynch CF, Ma X, Lee WJ, Hoppin JA, Christensen CH, et al. Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. Int J Cancer. 1 mars 2009;124(5):1206‑12.

21. Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, Guizard A-V, Velten M, Marcotullio E, et al. Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRIculture and CANcer cohort. Int Arch Occup Environ Health. févr 2017;90(2):169‑78.

22. Koutros S, Silverman DT, Alavanja MCR, Andreotti G, Lerro CC, Heltshe S, et al. Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. Int J Epidemiol. juin 2016;45(3):792‑805.

23. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 16-23 October 1990. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991;53:5‑586.

24. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. Int J Cancer. 01 2017;141(9):1771‑82.

25. Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, Andreotti G, Koutros S, Sandler DP, et al. A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. Environ Health. 6 sept 2017;16:95.

26. Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, Waters MA, Carreón T, Butler MA, et al. The Upper Midwest Health Study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. Environ Health Glob Access Sci Source. 12 juin 2012;11:39.

27. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X16300870?via%3Dihub

28. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. Scand J Work Environ Health. mars 2016;42(2):144‑52.

29. Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, et al. Glyphosate Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. Jnci-J Natl Cancer Inst. mai 2018;110(5):509‑16.

30. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, Lerro CC, Blair A, Lubin J, 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. juill 2015;72(7):496‑503.

31. Barry KH, Koutros S, Lubin JH, Coble JB, Barone-Adesi F, Beane Freeman LE, et al. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. Cancer Causes Control CCC. juin 2012;23(6):807‑18.

32. Koutros S, Freeman LEB, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, et al. Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide Use in the Agricultural Health Study. Am J Epidemiol. 1 janv 2013;177(1):59‑74.

33. Fortes C, Mastroeni S, Segatto M, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. J Occup Environ Med. avr 2016;58(4):370‑5.

34. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med. oct 2015;72(10):736‑44.

35. Engel LS, Werder E, Satagopan J, Blair A, Hoppin JA, Koutros S, et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 06 2017;125(9):097002.

36. Fritschi L, Benke G, Risch HA, Schulte A, Webb PM, Whiteman DC, et al. Occupational exposure to N-nitrosamines and pesticides and risk of pancreatic cancer. Occup Environ Med. sept 2015;72(9):678‑83.

37. Bonner MR, Freeman LEB, Hoppin JA, Koutros S, Sandler DP, Lynch CF, et al. Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 2017;125(4):544‑51.

38. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Hines CJ, Blair A, Lubin J, et al. Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. Int J Cancer. 1 sept 2015;137(5):1167‑75.

39. Silver SR, Bertke SJ, Hines CJ, Alavanja MCR, Hoppin JA, Lubin JH, et al. Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. Int J Cancer. 1 déc 2015;137(11):2630‑43.

40. VoPham T, Brooks MM, Yuan J-M, Talbott EO, Ruddell D, Hart JE, et al. Pesticide exposure and hepatocellular carcinoma risk: A case-control study using a geographic information system (GIS) to link SEER-Medicare and California pesticide data. Environ Res. nov 2015;143:68‑82.

41. Aras M, Jeanne A, Eisinger F, Bellagamba G, Garciaz S, Bouabdallah R, et al. Pesticides exposure and subgroups of non-hodgkin lymphomas. Oncologie. oct 2014;16(9‑10):465‑72.

42. Alavanja MCR, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. PloS One. 2014;9(10):e109332.

43. Pahwa P, Karunanayake CP, Dosman JA, Spinelli JJ, McDuffie HH, McLaughlin JR. Multiple Myeloma and Exposure to Pesticides: A Canadian Case-Control Study. J Agromedicine. 2012;17(1):40‑50.

44. Ferri GM, Specchia G, Mazza P, Ingravallo G, Intranuovo G, Guastadisegno CM, et al. Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. J Occup Med Toxicol. 23 nov 2017;12:31.

45. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. Occup Environ Med. févr 2013;70(2):91‑8.

46. Karunanayake CP, Spinelli JJ, McLaughlin JR, Dosman JA, Pahwa P, McDuffie HH. Hodgkin Lymphoma and Pesticides Exposure in Men: A Canadian Case-Control Study. J Agromedicine. 2012;17(1):30‑9.

47. Navaranjan G, Hohenadel K, Blair A, Demers PA, Spinelli JJ, Pahwa P, et al. Exposures to multiple pesticides and the risk of Hodgkin lymphoma in Canadian men. Cancer Causes Control. sept 2013;24(9):1661‑73.

48. Presutti R, Harris SA, Kachuri L, Spinelli JJ, Pahwa M, Blair A, et al. Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. Int J Cancer. 15 2016;139(8):1703‑14.

49. Avgerinou C, Giannezi I, Theodoropoulou S, Lazaris V, Kolliopoulou G, Zikos P, et al. Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. Hematol Amst Neth. août 2017;22(7):419‑29.

50. Jin J, Yu M, Hu C, Ye L, Xie L, Jin J, et al. Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. PLOS ONE. 21 oct 2014;9(10):e110850.

51. Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study. Eur J Neurol. 2017;24(9):1191‑5.

52. Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie J-L, Bénatru I, et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. Environ Health Perspect. mars 2015;

53. Van der Mark M, Vermeulen R, Nijssen PCG, Mulleners WM, Sas AMG, van Laar T, et al. Occupational exposure to pesticides and endotoxin and Parkinson disease in the Netherlands. Occup Environ Med. nov 2014;71(11):757‑64.

54. Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Lulla A, Murphy NP, Lam HA, O'Donnell KC, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibition as a pathogenic mechanism in Parkinson disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 janv 2013;110(2):636‑41.

55. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. Environ Health Perspect. juin 2011;119(6):866‑72.

56. Kim M, Jung W, Lee I-H, Bhak G, Paik SR, Hahn J-S. Impairment of microtubule system increases alpha-synuclein aggregation and toxicity. Biochem Biophys Res Commun. 25 janv 2008;365(4):628‑35.

57. Wang A, Cockburn M, Ly T-T, Bronstein J-M, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. Occup Environ Med. 2014;71(4):275‑81.

58. Su F-C, Goutman SA, Chernyak S, Mukherjee B, Callaghan BC, Batterman S, et al. Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Jama Neurol. juill 2016;73(7):803‑11.

59. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Gruber A, Leffondre K, Lebailly P, Fabrigoule C, et al. Cognitive Disorders and Occupational Exposure to Organophosphates: Results From the PHYTONER Study. Am J Epidemiol. 15 mai 2013;177(10):1086‑96.

60. Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farm workers: a review. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128815

61. Weisskopf MG, Moisan F, Tzourio C, Rathouz PJ, Elbaz A. Pesticide exposure and depression among agricultural workers in France. Am J Epidemiol. oct 2013;178(7):1051‑8.

62. Beard JD, Umbach DM, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, et al. Pesticide exposure and depression among male private pesticide applicators in the agricultural health study. Environ Health Perspect. sept 2014;122(9):984‑91.

63. Cherry N, Burstyn I, Beach J, Senthilselvan A. Mental health in Alberta grain farmers using pesticides over many years. Occup Med Oxf Engl. sept 2012;62(6):400‑6.

64. Beard JD, Hoppin JA, Richards M, Alavanja MCR, Blair A, Sandler DP, et al. Pesticide exposure and self-reported incident depression among wives in the Agricultural Health Study. Environ Res. oct 2013;126:31‑42.

65. Taghavian F, Vaezi G, Abdollahi M, Malekirad AA. A comparative study of the quality of life, depression, anxiety and stress in farmers exposed to organophosphate pesticides with those in a control group. J Chem Health Risks. 2016;6(2).

66. Faria NMX, Fassa AG, Meucci RD, Fiori NS, Miranda VI. Occupational exposure to pesticides, nicotine and minor psychiatric disorders among tobacco farmers in southern Brazil. Neurotoxicology. déc 2014;45:347‑54.

67. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Shostrom V, Hoppin JA, Kamel F, et al. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study. J Occup Environ Med. oct 2013;55(10):1171‑8.

68. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach DM, Ward MH, et al. Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. Environ Int. sept 2018;118:282‑92.

69. Starling AP, Umbach DM, Kamel F, Long S, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med. sept 2014;71(9):629‑35.

70. Juntarawijit C, Juntarawijit Y. Association between diabetes and pesticides: a case-control study among Thai farmers. Environ Health Prev Med. 27 janv 2018;23(1):3.

71. Dalphin J-C, Bildstein F, Fernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of Chronic Bronchitis and Respiratory Function in a Group of Dairy Farmers in the French Doubs Province. Chest. 1 juin 1989;95(6):1244‑7.

72. Kirychuk SP, Senthilselvan A, Dosman JA, Juorio V, Feddes JJ, Willson P, et al. Respiratory Symptoms and Lung Function in Poultry Confinement Workers in Western Canada [Internet]. Canadian Respiratory Journal. 2003 [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/crj/2003/109679/abs/

73. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic Bronchitis, COPD, and Lung Function in Farmers: The Role of Biological Agents. Chest. 1 sept 2009;136(3):716‑25.

74. Vogelzang PFJ, van der GULDEN JWJ, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L, et al. Endotoxin Exposure as a Major Determinant of Lung Function Decline in Pig Farmers. Am J Respir Crit Care Med. 1 janv 1998;157(1):15‑8.

75. Hoppin JA, Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study. Am J Ind Med. déc 2007;50(12):969‑79.

76. Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raherison C, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. Ann Epidemiol. sept 2013;23(9):539‑45.

77. Cherry N, Beach J, Senthilselvan A, Burstyn I. Pesticide Use and Asthma in Alberta Grain Farmers. Int J Environ Res Public Health. 15 2018;15(3).

78. Henneberger PK, Liang X, London SJ, Umbach DM, Sandler DP, Hoppin JA. Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. Int Arch Occup Environ Health. mai 2014;87(4):423‑32.

79. Cha ES, Lee YK, Moon EK, Kim YB, Lee Y-J, Jeong WC, et al. Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers. Occup Environ Med. juin 2012;69(6):398‑403.

80. Baumert BO, Carnes MU, Hoppin JA, Jackson CL, Sandler DP, Freeman LB, et al. Sleep apnea and pesticide exposure in a study of US farmers. Sleep Health. févr 2018;4(1):20‑6.

81. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. Curr Neuropharmacol. mai 2013;11(3):315.

82. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA, Sandler DP. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med. janv 2016;73(1):3‑12.

83. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Sandler DP, Hoppin JA. Pesticide exposure and end-stage renal disease risk among wives of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Environ Res. nov 2015;143(Pt A):198‑210.

84. Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, Abdollahi M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. Toxicol Mech Methods. 2015;25(4):258‑78.

85. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. Toxicology. 10 mai 2013;307:123‑35.

86. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, Roos AJ de, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. Arthritis Care Res. 2011;63(2):184‑94.

87. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis among Women in the Agricultural Health Study: Risk Associated with Farming Activities and Exposures. Ann Epidemiol. 1 nov 2005;15(10):762‑70.

88. Lee Duk-Hee, Steffes Michael, Jacobs David R. Positive Associations of Serum Concentration of Polychlorinated Biphenyls or Organochlorine Pesticides with Self-Reported Arthritis, Especially Rheumatoid Type, in Women. Environ Health Perspect. 1 juin 2007;115(6):883‑8.

89. Meyer A, Sandler DP, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Parks CG. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 14 2017;125(7):077010.

90. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. Environ Health Perspect. nov 2016;124(11):1728‑34.

91. Schnug E, Lottermoser BG. Fertilizer-Derived Uranium and its Threat to Human Health. Environ Sci Technol. 19 mars 2013;47(6):2433‑4.

92. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández CA, Montoya-Ortiz G, Mantilla RD, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2012;7(12):e51506.

93. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A, Hadjichristodoulou C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. Int J Environ Res Public Health. 01 2017;14(8).

94. Chung A-H, Pyo M-Y. Effects of mancozeb on the activities of murine peritoneal macrophages in vitro and ex vivo. Arch Pharm Res. janv 2005;28(1):100‑5.

95. Kumar S, Khodoun M, Kettleson EM, McKnight C, Reponen T, Grinshpun SA, et al. Glyphosate-rich air samples induce IL-33, TSLP and generate IL-13 dependent airway inflammation. Toxicology. 5 nov 2014;325:42‑51.

96. Dementi B. Ocular effects of organophosphates: A historical perspective of saku disease. J Appl Toxicol. 1994;14(2):119‑29.

97. Misra UK, Nag D, Misra NK, Mehra MK, Ray PK. Some Observations on the Macula of Pesticide Workers. Hum Toxicol. 1 mars 1985;4(2):135‑45.

98. Kamel F, Boyes WK, Gladen BC, Rowland AS, Alavanja MCR, Blair A, et al. Retinal degeneration in licensed pesticide applicators. Am J Ind Med. 2000;37(6):618‑28.

99. Kirrane EF, Hoppin JA, Kamel F, Umbach DM, Boyes WK, Deroos AJ, et al. Retinal degeneration and other eye disorders in wives of farmer pesticide applicators enrolled in the agricultural health study. Am J Epidemiol. 1 juin 2005;161(11):1020‑9.

100. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. Toxicology. 15 déc 1995;104(1‑3):129‑40.

101. Cingolani C, Rogers B, Lu L, Kachi S, Shen J, Campochiaro PA. Retinal degeneration from oxidative damage. Free Radic Biol Med. 15 févr 2006;40(4):660‑9.

102. Waggoner JK, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, Kamel F, Beane Freeman LE, et al. Pesticide use and fatal injury among farmers in the Agricultural Health Study. Int Arch Occup Environ Health. févr 2013;86(2):177‑87.

103. Ledda C, Fiore M, Santarelli L, Bracci M, Mascali G, D'Agati MG, et al. Gestational Hypertension and Organophosphorus Pesticide Exposure: A Cross-Sectional Study. Biomed Res Int. 2015;280891.

104. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some organophosphate insecticides and herbicides [Internet]. 2017 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436774/

105. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1253709/

106. Gansewendt B, Foest U, Xu D, Hallier E, Bolt HM, Peter H. Formation of DNA adducts in F-344 rats after oral administration or inhalation of [14C]methyl bromide. Food Chem Toxicol. 1 janv 1991;29(8):557‑63.

107. IARC. Monographie méthylbromide [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71-31.pdf

108. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. Am J Epidemiol. 1 mai 2003;157(9):800‑14.

109. Wong O, Brocker W, Davis HV, Nagle GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. Br J Ind Med. févr 1984;41(1):15‑24.

110. Mills PK, Yang RC. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farm workers in California. Environ Res. juin 2007;104(2):282‑9.

111. MSA - Phyt'attitude, signalez vos symptômes [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.msa.fr/lfy/web/msa/sst/phyt-attitude

112. INRS. Tableau des maladies professionnelles. INRS [Internet]. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html?typeRegime=RA&mot_cles_tableau=&motsCles=&valid_RECHERCHE_MOTSCLES=Rechercher&introspection=

**ANNEXE 1 : Familles chimiques de pesticides**

## Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales

| Familles chimiques | Exemples de substances actives | Classement selon cible |
|---|---|---|
| Organochlorés | DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore | Insecticides |
| Organophosphorés | Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon | Insecticides |
| Pyréthrinoïdes | Perméthrine, Deltaméthrine | Insecticides |
| Carbamates | Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl | Insecticides |
| | Asulame, Diallate, Terbucarbe, Triallate | Herbicides |
| | Benthiavalicarbe | Fongicides |
| Dithiocarbamates | Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe | Fongicides |
| Phtalimides | Folpel, Captane, Captafol | Fongicides |
| Triazines | Atrazine, Simazine, Terbutylazine | Herbicides |
| Phénoxyherbicides | MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T | Herbicides |
| Chloroacétamides | Alachlore, Métolachlore | Herbicides |
| Pyridines-bipyridiliums | Paraquat, Diquat | Herbicides |
| Aminophosphonates glycine | Glyphosate | Herbicides |

**ANNEXE 2 : Principales catégories de pesticides utilisés**

**Tonnages vendus en France en 2007 par catégorie de pesticides et principales cultures concernées (d'après Eurostat)**

| Pesticides | Tonnages vendus en France | Principales cultures concernées | Exemples de substances actives très utilisées |
|---|---|---|---|
| Fongicides | 36 920 | Vignes, céréales (blé tendre), arboriculture fruitière, maraîchage, pois, betteraves | Soufre, cuivre, folpel, captane, manèbe, mancozèbe |
| Herbicides | 26 800 | Maïs, colza, céréale, pois, pomme de terre | Glyphosate, alachlore, 2,4-D, isoproturon |
| Insecticides | 2 100 | Arboriculture fruitière, viticulture | Huiles minérales |

## ANNEXE 3 : Grille STROBE

**Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.**

| | Item N° | Recommandation |
|---|---|---|
| **Titre et résumé** | 1 | (a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés |
| | | (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé |
| **Introduction** | | |
| Contexte/justification | 2 | Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question |
| Objectifs | 3 | Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses *a priori* |
| **Méthodes** | | |
| Conception de l'étude | 4 | Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document |
| Contexte | 5 | Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données |
| Population | 6 | (a) *Étude de cohorte* – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi<br>*Étude cas-témoin* – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins<br>*Étude transversale* – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants |
| | | (b) *Étude de cohorte* – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés<br>*Étude cas-témoin* – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas |
| Variables | 7 | Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant |
| Sources de données/mesures | 8* | Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe |
| Biais | 9 | Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais |
| Taille de l'étude | 10 | Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure |
| Variables quantitatives | 11 | Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi |
| Analyses statistiques | 12 | (a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion |
| | | (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions |
| | | (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées |
| | | (d) *Étude de cohorte* – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités<br>*Étude cas-témoin* – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé<br>*Étude transversale* – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage |
| | | (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité |
| **Résultats** | | |
| Population | 13* | (a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés |
| | | (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape |
| | | (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux |
| Données descriptives | 14* | (a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels |
| | | (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt |
| | | (c) *Étude de cohorte* – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total) |

| | | |
|---|---|---|
| Données obtenues | 15* | *Étude de cohorte* – Rapporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps<br>*Étude cas-témoin* – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés<br>*Étude transversale* – Reporter le nombre d'événements survenus ou les indicateurs mesurés |
| Principaux résultats | 16 | (a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus<br>(b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées<br>(c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable |
| Autres analyses | 17 | Mentionner les autres analyses réalisées–par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité |
| **Discussion** | | |
| Résultats clés | 18 | Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude |
| Limitations | 19 | Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel |
| Interprétation | 20 | Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent |
| « Généralisabilité » | 21 | Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude |
| **Autre information** | | |
| Financement | 22 | Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté |

## ANNEXE 4 : Niveaux de preuve scientifique HAS

| Niveau de preuve | Description |
|---|---|
| Fort | - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ;<br>- la réalisation est effectuée sans biais majeur ;<br>- l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ;<br>- la puissance est suffisante. |
| Intermédiaire | - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ;<br>- puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance *a posteriori* insuffisante) ;<br>- et/ou des anomalies mineures. |
| Faible | Autres types d'études. |

**ANNEXE 5 : Bilan des études analysées par l'INSERM complétées des études de notre travail sur l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue d'une pathologie chez l'adulte**

| | |
|---|---|
| LNH : | présomption scientifique forte |
| Cancer de la prostate : | présomption scientifique forte |
| Myélome multiple : | présomption scientifique forte |
| Maladie de Parkinson : | présomption scientifique forte |
| Troubles cognitifs : | présomption scientifique forte |
| Tumeurs cérébrales : | présomption scientifique moyenne |
| Leucémies : | présomption scientifique moyenne |
| Troubles de la fertilité : | présomption scientifique moyenne |
| Mélanome cutané : | présomption scientifique moyenne |
| Insuffisance rénale terminale | présomption scientifique moyenne |
| Syndromes myélodysplasiques | présomption scientifique moyenne |
| Cancer du sein ; | présomption scientifique moyenne |
| Cancer du poumon : | présomption scientifique moyenne |
| Maladie de Hodgkin : | présomption scientifique faible |
| SLA : | présomption scientifique faible |
| Troubles anxio-dépressifs : | présomption scientifique faible |
| Cancer de vessie : | présomption scientifique faible |
| Cancer du foie : | présomption scientifique faible |
| Cancer du pancréas : | présomption scientifique faible |
| Cancer de l'estomac : | présomption scientifique faible |
| Cancer de l'ovaire : | présomption scientifique faible |
| Dysthyroidies : | présomption scientifique faible |
| Diabète : | présomption scientifique faible |
| Polyarthrite rhumatoide : | présomption scientifique faible |
| DMLA : | présomption scientifique faible |
| HTA gravidique : | présomption scientifique faible |
| Apnées du sommeil : | présomption scientifique faible |

VU

NANCY, le **22 mai 2019**
Le Président de Thèse

**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

NANCY, le **27 mai 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10722

NANCY, le **28 mai 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**RESUME**

**Introduction :** Les médecins généralistes, particulièrement en zone rurale, sont régulièrement amenés à prendre en charge des agriculteurs et leurs familles et sont en première ligne pour pouvoir suspecter une origine professionnelle à leurs pathologies chroniques, notamment l'exposition directe aux pesticides. Le but de ce travail était de synthétiser les connaissances disponibles sur les risques encourus par les travailleurs agricoles lors de leur utilisation de pesticides au long cours. Ce travail se veut être une mise à jour et un complément de l'expertise collective de l'INSERM réalisée sur le sujet en 2013.

**Matériel et méthode** : Les pathologies induites par l'exposition chronique aux pesticides ont été répertoriés dans une revue systématique de la littérature. Quatre bases de données ont été consultées et une recherche manuelle de la littérature grise a été réalisée, à la recherche d'études analytiques, cohortes, cas-témoins et transversales, permettant de répondre à la question de recherche. Les études ont été sélectionnées, leur qualité évaluée et leurs données extraites par un seul auteur.

**Résultat** : 58 articles ont été inclus. Les dernières études publiées ont permis de confirmer la présomption scientifique forte de lien entre pesticides et lymphomes non hodgkiniens, myélome multiple, leucémie lymphoide chronique, cancer de prostate et maladie de Parkinson. A cela s'ajoute une autre entité présentant dorénavant une présomption scientifique forte : les troubles cognitifs. Les dernières données de la science ont également alourdi la présomption de l'implication de l'exposition chronique aux pesticides dans l'apparition des tumeurs cérébrales et mélanomes cutanés.

**Discussion et conclusion** : Les risques sanitaires liés à l'exposition chronique aux pesticides des agriculteurs français et de leurs familles sont nombreux et variés. Le médecin traitant est cependant en première ligne pour informer les patients, leur délivrer des conseils de prévention simple et suspecter une éventuelle cause environnementale à leurs troubles. L'ajout du cancer de la prostate au tableau des maladies professionnelles, en plus de la maladie de Parkinson et des lymphomes non hodgkiniens, est actuellement en cours d'expertise. De nouvelles études sont nécessaires, en France, afin d'évaluer les risques avec plus de précision.

**TITRE EN ANGLAIS** : Pesticide exposure: what are the risks for farmers'health ? A systematic review of the literature.

**THESE** : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2019

**MOTS-CLES** : pesticides, herbicides, fongicides, insecticides, composés organophosphorés, agriculteurs, santé agricole, maladies des travailleurs agricoles, glyphosate, exposition professionnelle, carcinogènes, facteurs de risque, revue systématique

**KEYWORDS** : pesticides, herbicides, fungicides, insecticides, organophosphorus compounds, farmers, agricultural health, agricultural workers'diseases, glyphosate, occupational exposure, carcinogens, risk factors, systematic review

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex