

Les facteurs de risque d'exposition professionnelle dans les lymphomes

Jérôme Paillassa, Service des maladies du sang, CHU d'Angers, France
Audrey Petit, Centre de consultations de pathologie professionnelle, CHU d'Angers, France; Inserm, U1085, Irset, équipe Ester, université d'Angers, France

Tirés à part : J. Paillassa
jerome.paillassa@gmail.com

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Risk factors of occupational exposure in lymphomas

Lymphomes, synthèse de la littérature, facteurs de risque, pesticides, maladie professionnelle
Lymphomas, literature review, risk factors, pesticides, occupational disease

Résumé

Les facteurs de risque des hémopathies, en particulier des hémopathies lymphoïdes, restent encore mal connus de nos jours. Un certain nombre de facteurs de risque d'origine professionnelle ont fait l'objet d'études scientifiques depuis les années 1980. Nous proposons, dans cette mini-revue, une synthèse des données de la littérature traitant des facteurs de risque de lymphomes liés aux expositions professionnelles. Les pesticides et les solvants organiques ont été les plus étudiés et la profession d'agriculteur semble la plus touchée. Nous détaillons ici les principaux pesticides incriminés. Les teintures capillaires, les rayonnements ultraviolets et ionisants ont également fait l'objet d'études épidémiologiques. Cependant, un bon nombre de ces études comportent des limites et des biais, et incitent à la précaution quant à l'interprétation de leurs résultats et de leurs conclusions. Enfin, il est rappelé que la survenue d'un lymphome mise en lien avec une exposition professionnelle reconnue comme potentiellement favorisante peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance au titre de la maladie professionnelle, selon certaines conditions.

Abstract

The risk factors for hematological malignancies, in particular lymphoid malignancies, are still poorly understood today. A certain number of risk factors of occupational origin have been the subject of scientific studies since the 1980s. We offer, in this mini-review, a synthesis of data from the literature dealing with risk factors for lymphomas linked to professional exposure. Pesticides and organic solvents have been the most studied and the farming profession seems to be the most affected. We detail here the main pesticides in question. Hair dyes, ultraviolet and ionizing radiations have also been the subject of epidemiological studies. Many of these studies, however, have limitations and biases, and call for caution in interpreting their results and conclusions. Finally, it is recalled that the occurrence of lymphoma linked to an occupational exposure recognized as potentially favorable may be the subject of a request for recognition as an occupational disease, under certain conditions.

Environ 12 000 nouveaux cas de lymphomes sont diagnostiqués chaque année en France. Certains facteurs de risque de ces hémopathies sont bien connus, tels que les virus VIH, d'Epstein-Bar (EBV) et T lymphotrope humain 1 (HTLV-1), ou encore *Helicobacter pylori*. Dans la majorité des cas, le lymphome survient sans cause et sans facteur favorisante identifiable. L'incidence annuelle des lymphomes a augmenté de manière significative en France et dans le monde au cours des dernières décennies, même si cette tendance s'est ralentie au début des années 2000. L'infection

par le VIH ne peut expliquer à elle seule cette augmentation ; d'autres facteurs favorisants sont donc à rechercher. Depuis les années 1980, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées aux facteurs de risque de lymphome liés à l'exposition professionnelle, en particulier aux pesticides [1-12]. Cet intérêt est toujours d'actualité avec la publication récente des premiers résultats de la cohorte française AGRICAN [3, 4]. Si des associations statistiques ont pu être démontrées, les différentes études comportent cependant de nombreux biais méthodologiques et les liens avec certaines substances restent à prouver. Nous réalisons ici une brève revue de la littérature sur les facteurs de risque d'exposition professionnelle aux lymphomes.

Présentation générale des facteurs de risque de lymphome liés à l'exposition professionnelle

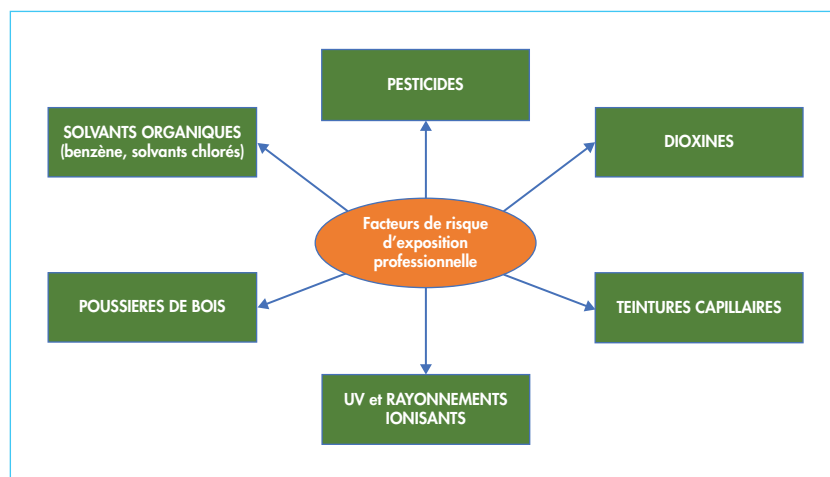
De nombreux facteurs de risque de survenue des lymphomes hodgkiniens (LH) et non hodgkiniens (LNH) liés à l'exposition professionnelle ont été analysés ; les principaux agents sont présentés dans la *figure 1*. Les pesticides arrivent en tête des publications dans ce domaine. Leur classification repose tout d'abord sur leur cible privilégiée (insectes, herbes, rongeurs, champignons), puis sur leur composition et leur structure chimique (*tableau 1*).

Les solvants organiques forment également un groupe très hétérogène composé des esters, les éthers, les éthers de glycol, les alcools, les cétones, les solvants pétroliers, les hydrocarbures halogénés et les hydrocarbures aromatiques (dont le benzène).

Deux classifications sont fréquemment utilisées pour apprécier le degré de cancérogénéicité des substances et des mélanges incriminés : la *Classification, labelling et packaging of substances and mixtures* (CLP) et celle du Centre international de recherche sur le cancer (Circ, également appelé IARC pour International Agency for Research on Cancer).

Le règlement de la CLP est la seule législation européenne en vigueur depuis le 1^{er} juin 2015. Il vise à appliquer, au sein de l'Union européenne, les recommandations des Nations unies, en obligeant les entreprises à étiqueter et emballer correctement les substances et les mélanges qu'elles produisent, en fonction de leur niveau de cancérogénéicité, afin de mieux identifier et communiquer les risques

FIGURE 1



Facteurs de risque d'exposition professionnelle pour les lymphomes.



Tableau 1

Principales familles de pesticides.		
Classes	Groupes	Produits
Insecticides	Organochlorines	DDT Dieldrine Aldrine Heptachlore Lindane β -HCH Toxaphène
	Organophosphorés	Malathion Méthyl parathion Chlorpyrifos
	Pyréthroïdes	Perméthrine Cyperméthrine Deltaméthrine
	Carbamates	Aldicarbe Carbaryl propoxur
	Avermectines	Ivermectine
	Autres	Nicotine Roténoïdes Nitrométhylène Chloronicotinyl Phénylpyrazole
Herbicides	Composés chlorophénoxylés	2,4-D MCPA MCPP
	Bipyridines	Paraquat Diquat
	Phosphométhyl amino acides	Glyphosate
	Chloroacétanilides	Alachlore
Fungicides	Dithiocarbamates	Asomate Amobam Vinclozolin
	Phthalamides	Captane Folpel
	Organomercuriels	Methylmercury chloride Phenyl mercuric acétate
	Chlorophénols	Pentachlorophénols 2,4,6-trichlorophénol
	Autres	Créosote Chlorothalonil
Rodenticides	Anticoagulants	

Tableau 1

(Suite)

Classes	Groupes	Produits
		Diphacinone Bromadiolone
	Dérivés de l'acide fluoroacétique	
	Thiourées	Alpha-naphtyl thiourée
	Autres	Phosphure de zinc
Fumigants		Phosphine
		Éthylène dibromide
		Formaldéhyde

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; 2,4-D : 2,4-dichlorophénoxyacétate ; β -HCH : β -hexachlorohexane ; MCPA : acide méthylchlorophénoxyacétique ; MCPP : acide méthylchlorophénoxypropionique.

relatifs à ces substances. Les catégories de la CLP, qui contrairement à celles du CIRC ont une valeur législative et réglementaire, sont les suivantes :

- 1A (anciennement 1) : substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme,
- 1B (anciennement 2) : substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme,
- 2 (anciennement 3) : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles.

Le CIRC, qui est une agence de recherche de l'Organisation mondiale de la santé basée à Lyon, classe les substances en fonction du niveau de preuve épidémiologique chez l'homme et expérimental chez l'animal et d'un point de vue du mécanisme physiopathologique. Les catégories du CIRC sont les suivantes :

- 1 : agents cancérogènes pour l'homme,
- 2A : agents probablement cancérogènes pour l'homme,
- 2B : agents peut-être cancérogènes pour l'homme,
- 3 : agents inclassables quant à sa cancérogénicité pour l'homme,
- 4 : agents n'étant probablement pas cancérogènes pour l'homme.

À noter également que les substances incriminées peuvent avoir un effet cancérogène par un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques : effet génotoxique et mutagène, effet immunotoxique et immunosuppresseur, effet hormonal.

Nous détaillons, dans cette revue, les principales substances incriminées dans la survenue de LH et LNH, en commençant par les plus étudiées : les pesticides.

Pesticides

De nombreuses études ont analysé l'impact de l'exposition professionnelle aux pesticides sur le risque de lymphome. Bon nombre d'entre elles sont des enquêtes cas-témoins [1-12]. Certaines d'entre elles utilisent une matrice emploi/exposition. Une matrice emploi/exposition est un outil utilisé pour évaluer et quantifier l'exposition à des risques potentiels pour la santé dans les études épidémiologiques. Elle comprend une liste de niveaux d'exposition à des agents potentiellement nocifs pour certaines professions. Ainsi, dans une étude italienne

incluant 158 cas d'hémopathies lymphoïdes et 76 témoins et utilisant une matrice emploi/exposition pour quantifier l'exposition aux pesticides, le métier d'agriculteur augmenterait le risque de LNH, en particulier celui de lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) (odds ratio [OR] = 10,9 ; IC_{95%} [2,3-51,6]). L'utilisation du captafol serait également associée au risque de LNH et en particulier de LBDGC, le paraquat à celui de LBDGC et de lymphome folliculaire (LF) [1]. Une étude cas-témoins du *North American Pooled Project*, enquêtant sur l'exposition à onze organophosphorés et deux carbamates, montre, après ajustement pour l'exposition aux autres pesticides, que le malathion augmenterait le risque de LNH, en particulier celui de LF et LBDGC. De plus, le risque augmenterait avec la durée d'exposition au malathion [2]. De grandes cohortes prospectives ont également cherché une association statistique entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de lymphome. Ainsi, la cohorte française AGRICAN (*AGRICulture and CANcer*) regroupe les données relatives à plus de 180 000 hommes et femmes affiliés au régime de la Mutualité sociale agricole (MSA), retraités ou actifs et les recoupe à celles des registres des cancers français. S'il n'existait pas de différence statistiquement significative en termes d'incidence globale des cancers entre les individus de cette cohorte et la population générale, on observait un surrisque de cancer de la prostate (*standardized incidence ratio* [SIR] = 1,07 ; IC_{95%} [1,03-1,11]) et de LNH (SIR = 1,09 ; IC_{95%} [1,01-1,18]) chez les hommes, de mélanome chez les femmes (SIR = 1,23 ; IC_{95%} [1,05-1,43]), et de myélome chez les hommes (SIR = 1,38 ; IC_{95%} [1,18-1,62]) et chez les femmes (SIR = 1,26 ; IC_{95%} [1,02-1,54]) [3]. Récemment, les résultats d'une méta-analyse du consortium AGRICOH, regroupant les données de trois cohortes prospectives (AGRICAN pour la France, Cancer in the Norwegian Agricultural Population [CNAP] pour la Norvège, Agricultural Health Study [AHS] pour les États-Unis [Iowa et Caroline du Nord]) ont été publiés. Cette méta-analyse fait état de 2 430 cas de LNH diagnostiqués chez 316 270 individus. Si la majorité des substances étudiées n'augmentait pas le risque de LNH, certaines substances semblaient augmenter de façon très modeste le risque de LNH : le terbufos pour les LNH, la deltaméthrine pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome lymphocytaire, le glyphosate pour le LBDGC. Par ailleurs, on observait une association inverse entre l'exposition à certaines substances et le risque de LNH, notamment pour les organochlorés et les phénoxyherbicides. Ainsi, le risque de survenue des LNH semblait varier en fonction des types histologiques, des groupes de pesticides et des substances au sein d'un groupe donné de pesticides. À noter que ces études ne fournissaient pas de données précises quant aux différentes expositions [4].

D'autres études se sont intéressées aux expositions multiples aux pesticides. Ainsi, concernant le 2,4-dichlorophénoxyacétate (2,4-D), l'étude de Goodman *et al.*, qui a utilisé les données de la cohorte prospective américaine AHS et a actualisé les données d'une méta-analyse incluant l'AHS, ne montrait pas d'augmentation significative du risque de LNH en cas d'exposition à ce pesticide [5]. À l'inverse, la méta-analyse de Smith *et al.*, regroupant 12 études observationnelles (11 études cas-témoins et une étude de cohorte), montrait un surrisque de LNH chez les sujets exposés au 2,4-D (risque relatif (RR) = 1,38 ; IC_{95%} [1,07-1,77]). À noter que le RR augmentait à 1,73 (IC_{95%} [1,10-2,72]) lorsque n'étaient considérés que les professionnels avec la plus forte exposition [6].

Les organochlorés figurent parmi les substances les plus cancérigènes au sein des pesticides, et ont été largement étudiés. Luo *et al.* ont ainsi montré, dans une méta-analyse de 13 études cas-témoins, une augmentation du risque de LNH en cas d'exposition aux principaux organochlorés (OR = 1,40 ; IC_{95%} [1,27-1,56]), sans détails concernant les types histologiques des LNH [7].

Une méta-analyse regroupant les données de cinq cohortes et cinq études cas-témoins montrait un lien entre l'exposition à trois organophosphorés (malathion, diazinon, terbufos) et la survenue de LNH. Pris isolément les uns des autres, seul le

diazinon augmentait le risque de LNH, avec un mécanisme immunotoxique suspecté [8].

L'association entre exposition au glyphosate et lymphome reste quant à elle discutée. Dans une méta-analyse de Chang *et al.*, regroupant une majorité d'études cas-témoins avec de nombreux biais, les auteurs concluaient à un surrisque significatif, mais faible, entre glyphosate et LNH tous types histologiques confondus (incluant même les myélomes), mais non significatif pour les LH et les leucémies. Devant le faible nombre d'études, l'aspect contradictoire avec certaines données de la littérature, l'existence de facteurs de confusion, l'absence de relation dose-effet et l'absence de validation des critères de causalité de Bradford Hill, les auteurs ne retenaient pas de lien de causalité établi entre l'exposition au glyphosate et la survenue de lymphomes [9]. En revanche, une publication récente du North American Pooled Project (étude cas-témoins États-Unis et Canada analysant 1 690 cas et 5 131 témoins) observait une augmentation du risque de LNH en cas d'exposition au glyphosate (OR = 1,43 ; IC95% [1,11-1,83]), en particulier pour les LBDGC et les lymphomes lymphocytiques, même si le risque semblait modéré, notamment après ajustement sur l'exposition à d'autres pesticides [10]. Ces données soulignent la fréquence, pour les professionnels, de l'exposition multiple à des pesticides ou à d'autres toxiques, et la difficulté de tenir compte de l'ensemble des expositions au sein d'une population de travailleurs lorsque l'on étudie le risque de développer un lymphome.

D'un point de vue physiopathologique, les pesticides peuvent favoriser la survenue de lymphomes par divers mécanismes. Ainsi, l'exposition aux pesticides serait associée à la survenue de translocations chromosomiques, telles que la t(14;18), caractéristique des LF. L'enquête cas-témoins menée par Chiu *et al.* confirme l'association entre la profession d'agriculteur et la survenue de LNH avec t(14;18). En revanche, dans cette même étude, on ne relevait pas d'association significative entre la profession d'agriculteur et les LNH sans t(14;18). Les auteurs soulignaient par ailleurs une augmentation du risque de LNH t(14;18) avec la durée d'exposition à certains des pesticides [11].

De manière intéressante, une étude française a montré que l'exposition aux pesticides était également un facteur de mauvais pronostic des LNH. En effet, une étude menée chez 244 patients traités en première ligne par une polychimiothérapie contenant des anthracyclines pour un LBDGC, dans six hôpitaux du Languedoc Roussillon, montrait significativement plus d'échecs au traitement (22,4 % *versus* 11,3 %, $p = 0,03$) et une moins bonne survie sans événements à deux ans (70 % *versus* 82 %, $p = 0,04$) chez les patients exposés aux pesticides (67/244, mesure de l'exposition par une matrice emploi/exposition) par rapport aux patients non exposés. Il n'y avait, en revanche, pas de différence dans les caractéristiques cliniques ou biologiques entre les lymphomes des patients exposés et non exposés. L'hypothèse physiopathologique émise par les auteurs serait que les pesticides, génotoxiques, pourraient favoriser l'apparition de mécanismes de résistance aux chimiothérapies, elles-mêmes génotoxiques [12].

Solvants organiques

Si l'association entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie est bien établie, le lien causal entre le benzène ou d'autres solvants organiques et les hémopathies lymphoïdes reste controversé. Dans une étude cas-témoins de Wang *et al.*, incluant des femmes du Connecticut diagnostiquées pour un LNH entre 1996 et 2000 (601 cas et 717 témoins), et dans laquelle l'exposition aux solvants organiques a été mesurée à l'aide d'une matrice emploi/exposition, les résultats mettaient en évidence un surrisque de LNH en cas d'exposition à ces solvants (OR = 1,3 ; IC_{95%} [1,0-1,6]) avec une relation dose-effet, en particulier pour les expositions aux solvants chlorés, au formaldéhyde, au dichlorométhane et au



carbone tétrachloride. Dans les analyses des sous-groupes histologiques, le risque était augmenté pour les LBDGC, mais pas pour les LLC/lymphomes lymphocytiques ou les LF [13]. De la même manière, dans une étude cas-témoins française de 2007, portant sur les LNH, les LH, le myélome et les syndromes lymphoprolifératifs, avec une mesure des expositions basée sur des entretiens et des questionnaires, on relevait une association entre le métier d'agriculteur et le risque de LNH, d'autant plus importante que la durée d'exposition était longue. L'exposition aux pesticides était associée au risque de LNH et LH, ce qui n'était pas le cas pour les solvants organiques [14]. Dans une étude parue en 2009, l'association solvants organiques et hémopathies lymphoïdes était mise en évidence, mais de façon marginale pour les LNH (OR = 1,4 ; IC_{95%} [1,0-2,0]), elle n'était en revanche pas significative pour les LH, le myélome et les syndromes lymphoprolifératifs ; seule une forte exposition au benzène était associée au risque de LBDGC (OR = 2,1 ; IC_{95%} [1,0-4,6]) [15].

Teintures capillaires

Les teintures capillaires contiennent des substances mutagènes et cancérigènes. Certaines études montrent un surrisque de lymphome chez les professionnels et les particuliers ayant recours à ce type de teintures. Ainsi, dans une méta-analyse reprenant en compte les études sur le lien entre l'utilisation domestique de teintures capillaires et la survenue de cancers (dont 40 études pour les hémopathies malignes, principalement des études de cohorte et des études cas-témoins), on observait un surrisque uniquement pour les LNH, le myélome et les leucémies, mais pas pour les différents cancers solides ou pour les LH [16]. Dans une étude cas-témoins multicentrique européenne incluant 2 302 cas d'hémopathies lymphoïdes diagnostiqués entre 1998 et 2003 et 2 417 témoins, les résultats mettaient en évidence un surrisque modéré d'hémopathies lymphoïdes chez les femmes qui utilisaient des teintures capillaires. Par ailleurs, le risque augmentait avec la fréquence d'utilisation et l'emploi avant 1980 et, en termes de sous-groupes histologiques, le risque n'était significatif que pour la LLC [17].

Rayonnements ultraviolets et ionisants

L'exposition aux UV chez certains individus, dans le cadre de leur activité professionnelle (agriculteurs notamment) ou dans un cadre de loisirs, est suspecte d'être associée au risque de lymphome. Dans une étude française cas-témoins (813 cas atteints de LNH, LH, myélome ou syndrome lymphoprolifératif, *versus* 748 témoins), une association entre les phénotypes les plus clairs (phototypes sensibles aux UV) et le risque de LNH et de LH était mise en évidence [18].

Une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants (professionnelle ou non) et la survenue de lymphomes a également été démontrée. Ainsi, dans une étude portant sur deux cohortes (une cohorte japonaise de survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki et une cohorte américaine d'employés en armement nucléaire), il existait une relation positive entre la dose de radiations reçues et la mortalité par lymphome, notamment LNH [19].

Limites des études réalisées

Même si la revue de la littérature permet d'identifier quelques études de cohortes prospectives, telles que la cohorte AGRICAN, l'immense majorité des études précédemment citées restent des enquêtes cas-témoins (basées sur la population générale ou des populations de patients hospitalisés). Ces études comportent de nombreux biais, résumés dans la *figure 2*.

Il existe tout d'abord des biais de sélection. En effet, certaines études ont pris pour groupe témoin des patients hospitalisés. Les cas et les témoins varient également entre les études en raison des différences de législation entre les pays : différences

entre les produits autorisés, différences d'utilisation, de mesures de protection, transformation ou non des produits utilisés, etc.

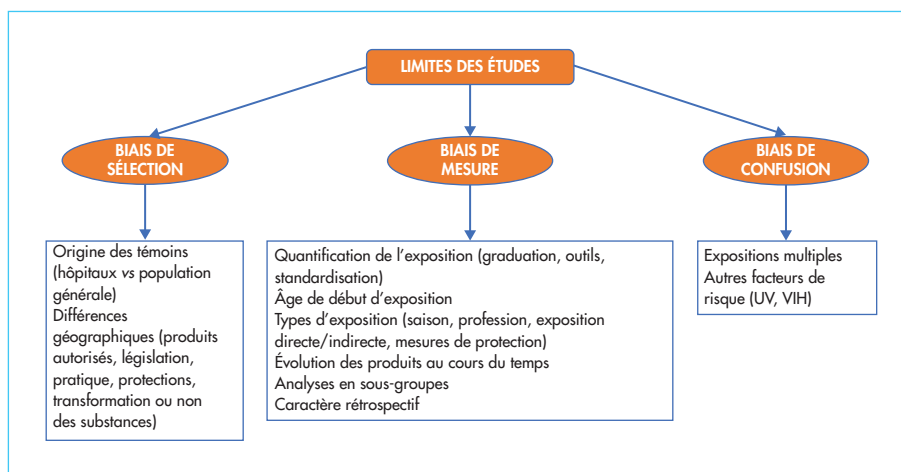
Les biais de mesures sont de loin les plus importants dans ces études. En effet, on constate régulièrement des données manquantes concernant la quantification de l'exposition aux agents étudiés : absence de quantification (étude exposition oui/non) sans graduation, ne tenant compte, ni de la fréquence, ni de la durée d'exposition, manque d'outils de quantification, manque de standardisation des mesures, etc. De même, le type exact d'exposition n'est pas toujours renseigné, en partie du fait du caractère rétrospectif de ces études : exposition directe ou indirecte, exposition continue, occasionnelle ou saisonnière, application des pesticides *versus* récolte, mesures de protection utilisées (oui ou non, si oui, lesquelles ?), etc. De plus, l'âge du début d'exposition n'est que rarement renseigné, or il peut constituer un élément important du risque de développer une hémopathie maligne. Par ailleurs, les expositions changent inévitablement en fonction des périodes étudiées : évolution de la chimie, des procédés, de la législation, etc. Ainsi, les produits utilisés et les méthodes employées il y a 30 ans ne sont pas les mêmes que de nos jours. En outre, les effectifs de ces études ne permettent pas toujours d'effectuer des analyses en sous-groupes de façon optimale, or il est fondamental de pouvoir étudier les différents types de molécules au sein d'une même classe d'agents toxiques, et d'étudier leurs effets sur la survenue des différents types histologiques de lymphomes.

Par ailleurs, il existe aussi beaucoup de biais de confusion. En effet, les expositions, au sein d'une même profession, sont souvent multiples. Ainsi, par exemple, les agriculteurs sont souvent exposés à plusieurs types de pesticides, à des solvants organiques, ainsi qu'aux rayonnements UV au cours de leur activité professionnelle. Enfin, ce type d'analyses nécessite également la prise en compte des facteurs de risque ou de susceptibilité non professionnels, tels que par exemple l'infection par le VIH ou la pratique d'activités extraprofessionnelles exposantes.

Reconnaissance en maladie professionnelle

La survenue d'un LNH dans le cadre d'une exposition professionnelle aux pesticides peut être reconnue au titre de la maladie professionnelle selon le tableau 59 du régime agricole, sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 10 ans et

FIGURE 2



Limites des études épidémiologiques portant sur les facteurs de risque d'exposition professionnelle dans les lymphomes. La plupart de ces études sont des enquêtes cas-témoins.



Tableau 2

Tableau 59 du régime agricole : hémopathies malignes provoquées par les pesticides.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Travaux indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides

(1) Le terme « pesticides » se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

avec un délai de prise en charge de 10 ans (*tableau 2*). Les hémopathies lymphoïdes peuvent ne pas répondre à la définition de la maladie prévue dans ce tableau. Cependant, l'étude au cas par cas de la maladie contractée (type d'hémopathie), du type d'exposition (agent(s) toxique(s), durée d'exposition), peut tout de même permettre la reconnaissance en maladie professionnelle sur avis du comité régional de reconnaissance en maladie professionnelle (CRRMP), selon l'article L461-1 alinéa 4 du Code de la Sécurité sociale.

Une analyse des données extraites du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RnV3P, qui regroupe les données de tous les centres de consultation de pathologies professionnelles [CCPP] français), sur la période comprise entre 2001 et 2019, a permis de répertorier 238 cas de LBDGC. Parmi ces 238 cas, 80 étaient considérés comme étant d'origine professionnelle avec une imputabilité estimée comme « moyenne » ou « forte ». Soixante-quatre cas se sont vus proposer de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle [20]. Deux cent quatre-vingt-dix-sept cas de LF ont été identifiés sur la même période. Parmi eux, 80 étaient considérés comme étant d'origine professionnelle avec une imputabilité estimée comme « moyenne » ou « forte ». Soixante-quatre cas se sont vus proposer de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle [20]. Soixante-dix-neuf cas de lymphomes à cellules du manteau ont été identifiés sur la même période. Parmi eux, 23 étaient considérés comme étant d'origine professionnelle avec une imputabilité estimée comme « moyenne » ou « forte ». Vingt cas se sont vus proposer de faire une demande de reconnaissance en maladie professionnelle [20]. Les expositions les plus fréquemment rencontrées étaient les pesticides, le trichloroéthylène et le benzène. Les agriculteurs représentaient la profession la plus exposée.

Conclusion

De nombreux facteurs de risque de survenue des lymphomes liés à l'exposition professionnelle ont ainsi été explorés. Ces risques concernent dans la majorité des cas les LNH. Les pesticides restent les substances les plus étudiées et leur potentielle imputabilité dans la survenue de ces hémopathies n'a été montrée que pour certains d'entre eux. Seules les études portant sur des cohortes multicentriques, avec des effectifs conséquents, permettront d'améliorer nos connaissances. Ces études devront distinguer les différentes classes de pesticides, les différentes substances utilisées, mais devront également distinguer les



différents types histologiques de lymphomes, en vue d'obtenir des résultats plus solides. Des mesures précises des expositions doivent également être réalisées, avec des méthodes de quantification standardisées pour améliorer la comparabilité des études. Les différents types d'activités professionnelles, de mode d'utilisation des agents toxiques et des moyens de protection mis en place doivent également être renseignés. L'identification plus précise de ces facteurs de risque permettrait de faire évoluer la législation en termes d'éviction ou de recommandation d'utilisation de certaines substances et d'améliorer les connaissances en vue de la reconnaissance en maladie professionnelle. Il conviendrait également que les hématologues adressent à titre systématique tout patient exposé en consultation de pathologies professionnelles.

Références

- [1] Ferri GM, Specchia G, Mazza P, *et al.* Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. *J Occup Med Toxicol* 2017 ; 12 : 31.
- [2] Koutros S, Harris SA, Spinelli JJ, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma risk and organophosphate and carbamate insecticide use in the north American pooled project. *Environ Int* 2019 ; 127 : 199-205.
- [3] Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, *et al.* Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol* 2017 ; 49 : 175-85.
- [4] Leon ME, Schinasi LH, Lebaillly P, *et al.* Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol* 2019 ; 48 : 1519-35.
- [5] Goodman JE, Loftus CT, Zu K. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma: results from the Agricultural Health Study and an updated meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2017 ; 27 : 290-292.e5.
- [6] Smith AM, Smith MT, La Merrill MA, *et al.* 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Ann Epidemiol* 2017 ; 27 : 281-289.e4.
- [7] Luo D, Zhou T, Tao Y, *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 25768.
- [8] Hu L, Luo D, Zhou T, *et al.* The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: a meta-analysis. *Environ Pollut* 2017 ; 231 : 319-28.
- [9] Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Health B* 2016 ; 51 : 402-34.
- [10] Pahwa M, Beane Freeman LE, Spinelli JJ, *et al.* Glyphosate use and associations with non-Hodgkin lymphoma major histological sub-types: findings from the North American Pooled Project. *Scand J Work Environ Health* 2019 ; 45 : 600-9.
- [11] Chiu BC-H, Dave BJ, Blair A, *et al.* Agricultural pesticide use and risk of t (14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006 ; 108 : 1363-9.
- [12] Lamure S, Carles C, Aquereburu Q, *et al.* Association of occupational pesticide exposure with immunotherapy response and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *JAMA Netw Open* 2019 ; 2 : e192093.
- [13] Wang R, Zhang Y, Lan Q, *et al.* Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 176-85.
- [14] Orsi L, Troussard X, Monnereau A, *et al.* Occupation and lymphoid malignancies: results from a French case-control study. *J Occup Environ Med* 2007 ; 49 : 1339-50.
- [15] Orsi L, Monnereau A, Dananche B, *et al.* Occupational exposure to organic solvents and lymphoid neoplasms in men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2010 ; 67 : 664-72.
- [16] Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2005 ; 293 : 2516-25.
- [17] de Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, *et al.* Association between personal use of hair dyes and lymphoid neoplasms in Europe. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 47-55.
- [18] Grandin L, Orsi L, Troussard X, *et al.* UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 305-15.
- [19] Richardson DB, Sugiyama H, Wing S, *et al.* Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. *Am J Epidemiol* 2009 ; 169 : 969-76.
- [20] Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P). *Rapport Scientifique*, 2018.