



HAL
open science

Hémopathies malignes et exposition résidentielle environnementale aux pesticides agricoles en population générale: revue systématique de la littérature

Camille Roingeard

► **To cite this version:**

Camille Roingeard. Hémopathies malignes et exposition résidentielle environnementale aux pesticides agricoles en population générale: revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02495983

HAL Id: dumas-02495983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495983>

Submitted on 2 Mar 2020

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 BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Thèse N°3173 - ANNÉE 2019

Thèse pour l'obtention du
diplôme d'État de Docteur en médecine

PAR

Madame ROINGEARD Camille, Estelle

Née le 08/12/1990 à Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le 04/11/2019

Hémopathies malignes et exposition résidentielle
environnementale aux pesticides agricoles en population
générale : revue systématique de la littérature

DIRECTRICE DE THÈSE : Docteur Blandine VACQUIER

MEMBRES DU JURY : Professeur Isabelle BALDI (présidente), Professeur Marc MAYNADIÉ (rapporteur), Docteur Ghislaine BOUVIER, Docteur Stéphanie GOUJON, Docteur Alain MONNEREAU, Docteur Marianne SAVÈS

Remerciements

Au Professeur Marc Maynadié. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail ainsi que pour votre disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au Professeur Isabelle Baldi. Je vous remercie beaucoup d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse touchant au domaine de la santé et de l'environnement, j'en suis très honorée. Je vous témoigne mon plus grand respect.

Au Docteur Blandine Vacquier. Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci de m'avoir fait découvrir la thématique de la santé et de l'environnement, ainsi que les discussions très intéressantes qui s'y rapportent. C'était vraiment un grand plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta bienveillance, ta confiance, tes relectures attentives et ton soutien dans la réalisation de ce travail.

Au Docteur Ghislaine Bouvier. Merci de m'avoir consacré autant de ton temps pour travailler sur la revue de la littérature. J'ai une grande admiration pour tes connaissances et ton travail. Merci aussi pour les discussions très intéressantes sur le thème de la santé et de l'environnement. Enfin, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Au Docteur Alain Monnereau. Merci de m'avoir aussi bien accueillie au registre des hémopathies malignes de la Gironde. Merci de m'avoir permis de faire cette thèse passionnante et d'avoir accepté de la juger. J'apprécie votre passion pour votre métier et votre gentillesse. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Stéphanie Goujon. Merci pour votre relecture détaillée de la revue de la littérature et vos nombreux commentaires et suggestions. Vos connaissances ont été d'une grande aide et le seront encore plus pour la suite du travail, en vue de la soumission de l'article. Merci également d'avoir accepté de juger cette thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Marianne Savès. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail. Merci d'avoir accepté de le juger. J'en profite ici pour vous remercier quant aux enseignements du DU d'épidémiologie ; en plus d'être très bien organisé, celui-ci m'a beaucoup intéressée et permis d'acquérir les bases nécessaires en santé publique. Recevez ici l'expression de tout mon respect.

À l'équipe du registre des hémopathies malignes de la Gironde. Merci au Docteur Sébastien Orazio pour ton aide et ton éclairage quant aux questions de statistiques. Merci à Héléne Rachou pour tes relectures et tes corrections très précises de la partie hématologie, qui ont été une contribution non négligeable. Merci également à Cristelle, Eloi, Laïla et Sandra. Merci pour cette belle année passée avec vous, vous allez me manquer.

À Coline Gauthier, ingénieure en agriculture. Merci pour les discussions passionnantes et les nombreuses informations de sources diversifiées que tu m'as fournies, qui m'ont permis d'avoir connaissance de certains enjeux qui m'étaient inconnus et de réaliser que les choses ne sont pas si simples. Un grand merci pour ta relecture attentive et dans les détails, pour tes corrections ainsi que tes remarques pertinentes qui m'ont permis d'améliorer cette thèse. Et, bien-sûr, merci pour ton amitié précieuse et ton soutien.

À ma Maman, merci pour ta relecture, et pour tout le reste.

À mon Papa, grâce à qui j'ai pu notamment un peu mieux comprendre la vie des PUPH et le monde hospitalo-universitaire tout au long de mes études.

Au Docteur Anne Jaffré et à l'équipe du PMSI de Bergonié pour m'avoir aussi bien accueillie et pour votre grande sympathie.

À l'équipe du COREVIH Nouvelle-Aquitaine, en particulier Corinne, Isabelle et Laurence. Vous êtes les personnes auprès desquelles j'ai découvert la santé publique, j'en garde un excellent souvenir.

Au Professeur Geneviève Chêne et aux internes de santé publique, pour m'avoir aussi bien accueillie dans votre spécialité.

Enfin, merci à tous ceux qui ont été présents, de près ou de loin, au cours de ces longues années d'études.

À ma famille.

À Hélène et Sébastien, mes amis de toujours.

À Pauline, Clarence, Adélaïde et Léa, mes amies de promo d'externat de Tours.

À Coline, Hugo, Jorge, Louis et Mahesh, les meilleurs colocs que j'ai jamais eus, et bien plus encore, sans oublier Léa, Anne-Louise et Adeline. Une grande partie de mon internat est marquée par des souvenirs avec vous, que j'espère encore très nombreux à l'avenir.

À Elodie, ma plus belle rencontre au cours de l'internat.

À Ninon et Christophe, mes amis internes tourangeaux à Bordeaux.

À Laurie, ma co-interne de pneumo.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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.

Admis 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

Remerciements.....	2
Serment d’Hippocrate.....	4
Table des matières	5
Productions scientifiques issues du travail de thèse	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des abréviations	10
1 Introduction.....	13
2 Éléments de contexte	15
2.1 Définitions.....	15
2.1.1 Les cellules sanguines.....	15
2.1.2 Les hémopathies	18
2.2 Épidémiologie et classification des hémopathies malignes.....	20
2.2.1 Les hémopathies malignes lymphoïdes.....	21
2.2.2 Les hémopathies malignes myéloïdes	24
2.3 Facteurs de risque des hémopathies malignes	27
2.4 Les pesticides.....	30
2.4.1 Cibles principales des pesticides.....	31
2.4.2 Familles physico-chimiques de pesticides.....	31
2.4.3 Agriculture française et utilisation des pesticides	33
2.4.4 Voies d’exposition aux pesticides	37
2.4.5 Sources d’exposition aux pesticides	38
2.5 Pesticides et santé humaine	41
2.5.1 Effets sanitaires hors hémopathies malignes des pesticides	41
2.5.2 Pesticides et hémopathies malignes : mise à jour de l’expertise collective de l’INSERM de 2013.....	45
2.6 Classification toxicologique et réglementation des pesticides.....	51
2.6.1 Classification du CIRC	51
2.6.2 Classifications de l’U.S. EPA et de l’ECHA	53
2.6.3 Règlementation et contrôle des pesticides.....	54
3 Objectif général.....	60
4 Environmental residential exposure to agricultural pesticides and haematological malignancies in the general population : a systematic review	61
4.1 Introduction.....	61
4.2 Methods.....	62
4.3 Results.....	67

4.4	Discussion	90
5	Conclusions et perspectives	96
6	Bibliographie.....	98
7	Annexes	112
	Annexe 1. Taux d'incidence des principales hémopathies malignes standardisé sur l'âge par pays en 2018.....	112
	Annexe 2. Détail des facteurs de risque d'hémopathies malignes	113
	Annexe 3. Comparaison des unités géographiques utilisées aux États-Unis aux unités existantes en France.....	119
	Annexe 4. Tableau résumant l'ensemble des résultats significatifs concernant des pesticides individuels, des groupes de pesticides et des types de cultures retrouvés dans la revue de la littérature, ainsi que la classification des pesticides selon le CIRC et l'EPA.....	120

Productions scientifiques issues du travail de thèse

PUBLICATION (article prochainement soumis à une revue internationale)

Roingeard C, Monnereau A, Goujon S, Orazio S, Bouvier G and Vacquier B. Environmental residential exposure to agricultural pesticides and haematological malignancies in the general population: a systematic review.

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs environnementaux identifiés par le CIRC comme cancérogènes certains et probables pour l'Homme concernant les HM.....	29
Tableau 2. Principales familles physico-chimiques de pesticides, cible principale et principales substances actives, utilisations actuelles et passées.....	32
Tableau 3. Pathologies associées à une exposition professionnelle (principalement chez les agriculteurs) aux pesticides, niveau de présomption et classes de pesticides ou substances plus spécifiquement suspectées. <i>D'après l'expertise collective de l'INSERM, 2013.</i>	43
Tableau 4. Pesticides et familles de pesticides identifiés par l'expertise collective de l'INSERM de 2013 comme positivement associées au risque de LNH en cas d'exposition professionnelle, niveau de présomption en 2013 et nouvelles études positives publiées depuis 2013.	47
Tableau 5. Nouveaux pesticides et familles de pesticides identifiés comme positivement associés au risque de LNH chez l'adulte dans la littérature scientifique depuis 2013.	47
Tableau 6. Pesticides et familles de pesticides identifiés comme associés au risque de leucémie de l'adulte dans la littérature depuis 2013.	48
Tableau 7. Pesticides et familles de pesticides identifiés comme associés au myélome multiple dans la littérature scientifique depuis 2013.	49
Tableau 8. Pesticides évalués par le CIRC.	52
Tableau 9. Types d'études sur lesquels s'est basé le CIRC pour la reconnaissance de certains pesticides comme cancérogènes certains ou probables pour l'Homme concernant les HM... ..	53
Tableau 10. Pesticides évalués par l'U.S. EPA et comparaison avec la classification du CIRC. .	54
Tableau 11. Liste de l'ensemble des pesticides cités dans cette thèse, avec leur cible principale, leur famille physico-chimique, leur classification toxicologique par le CIRC et l'EPA et l'avis de l'ANSES en 2019.	57

Liste des figures

Figure 1. Les différents types de cellules sanguines.....	15
Figure 2. La différenciation des deux lignées de cellules sanguines.....	17
Figure 3. Organes lymphoïdes primaires et secondaires.	18
Figure 4. Les groupes des pesticides, des phytopharmaceutiques, des biocides et des antiparasitaires humains ou vétérinaires.....	30
Figure 5. Répartition de la SAU en France (métropolitaine et DOM) en 2016.	33
Figure 6. Répartition de la SAU par région en France en 2016 (évolutions par rapport à 2009).	34
Figure 7. Évolution de la consommation annuelle mondiale de pesticides agricoles entre 1990 et 2016.	35
Figure 8. Quantité de pesticides utilisée par pays en 2016.	35
Figure 9. Répartition par culture des tonnages de pesticides utilisés en France en 2005 (rapporté au % de SAU occupé).....	36
Figure 10. Évolution du nombre d’hectares traités par famille de pesticides en France sur la période 2009-2016.....	37
Figure 11. Substances phytopharmaceutiques CMR1 et CMR2 utilisées en France (en nombre d’hectares traités) en 2016.....	55

Liste des abréviations

2,4-D	Acide 2,4-Dichlorophénoxyacétique
2,4,5-TP	Acide 2-2,4,5-Trichlorophénoxypropionique
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLC	CORINE Land Cover
CMR	Cancérogène, Mutagène et toxique pour la Reproduction (CMR)
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
DDT	Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane
DGS	Direction Générale de la Santé
ECHA	European Chemicals Agency
EPA	U.S. Environment Protection Agency
EBV	Epstein Barr Virus
EPTC	Ethyl-diPropylThioCarbamate
HCH	HexaChlorocycloHexane
HM	Hémopathies Malignes
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRIS	Îlot Regroupé pour l'Information Statistique
LA	Leucémie Aigue

LAL	Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aigue Myéloïde
LBDGC	Lymphome B Diffus à Grandes Cellules
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LNH	Lymphomes Non Hodgkinien
MCPA	2-Méthyl-4-ChloroPhénoxyacetic Acid
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM	Myélome Multiple
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PUR	Pesticide Use Reports
PV	Polyglobulie de Vaquez
RI	Rayonnements Ionisants
SAU	Surface Agricole Utile
SIG	Système d'Information Géographique
SAI	Sans Autre Indication
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SMD	Syndromes MyéloDysplasiques
SMP	Syndromes MyéloProlifératifs
SMD/SMP	Syndromes MyéloDysplasiques / MyéloProlifératifs
SpF	Santé publique France

TE	Thrombocytémie Essentielle
UE	Union Européenne
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

1 Introduction

Depuis l'intensification agricole à la fin de la seconde guerre mondiale, les pesticides sont très largement utilisés pour l'agriculture conventionnelle dans les pays développés. La France est le deuxième consommateur européen de pesticides, avec 72 035 tonnes utilisées en 2018 (1). La question des effets sanitaires des pesticides est aujourd'hui devenue un enjeu majeur de Santé Publique. Plus d'une vingtaine de pesticides ont en effet été classifiés comme cancérogènes certains (Groupe 1) ou probables (Groupe 2A) pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), d'après des études épidémiologiques et/ou toxicologiques, et pour différentes localisations cancéreuses : testicule, prostate, foie et vésicule biliaire, sein, poumon et Hémopathies Malignes (HM) (2,3). Au total, 6 pesticides ont été identifiés comme cancérogènes certains ou probables pour les HM : le lindane, le DDT, le dianizon, le glyphosate, le malathion et les polychlorophénols (3).

Les HM sont des cancers qui se développent à partir des cellules sanguines. En France, il s'agit à ce jour du 3ème cancer le plus mortel, toutes HM confondues (4). Depuis les années 1970, leur incidence ne cesse d'augmenter dans les pays développés, en particulier dans les régions rurales, avec en France une augmentation annuelle en moyenne de 1% dans toutes les classes d'âge depuis les premiers recensements en 1990 (4,5). Plusieurs facteurs de risques d'HM sont établis depuis longtemps, tels que des facteurs familiaux/génétiques et l'immunodépression, ainsi que des facteurs environnementaux comme les rayonnements ionisants et le benzène (6). Dans le cas de certains pesticides, les preuves sont encore jugées insuffisantes, malgré une forte présomption de l'expertise collective de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de 2013, qui est actuellement en cours de réactualisation (7). En effet, cette expertise a souligné en 2013 une certaine difficulté à effectuer une synthèse des différentes études épidémiologiques menées sur le sujet, celles-ci concernant des contextes d'usages de pesticides très différents, avec une qualité de mesure des effets de santé et de l'exposition très variable (7).

Les études épidémiologiques ayant investigué la question d'une association entre les pesticides et les HM se sont principalement intéressées à des expositions professionnelles (en grande majorité chez les agriculteurs). Très peu d'études se sont intéressées à l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides agricoles et les HM au sein des

populations riveraines des cultures. Aucune étude de ce type menée en France n'a été publiée à ce jour.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'étude HEMO-PHYTO, dont le pilote est actuellement mené en Gironde, et dont l'objectif est d'étudier, pour la première fois en France, le lien entre le risque d'HM et l'exposition environnementale résidentielle aux pesticides agricoles chez les adultes de la population générale.

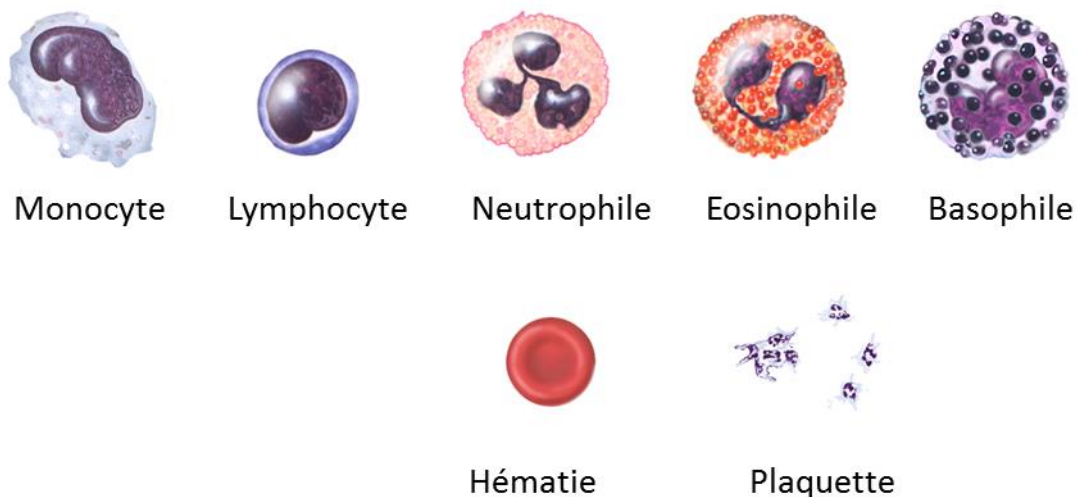
2 Éléments de contexte

2.1 Définitions

2.1.1 Les cellules sanguines

2.1.1.1 Les types de cellules sanguines

Les cellules circulant dans le sang sont les hématies, les plaquettes et les leucocytes. Il existe cinq types de leucocytes : les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, ainsi que les monocytes et les lymphocytes (**Figure 1**).



Source : <https://siteman.wustl.edu>

Figure 1. Les différents types de cellules sanguines

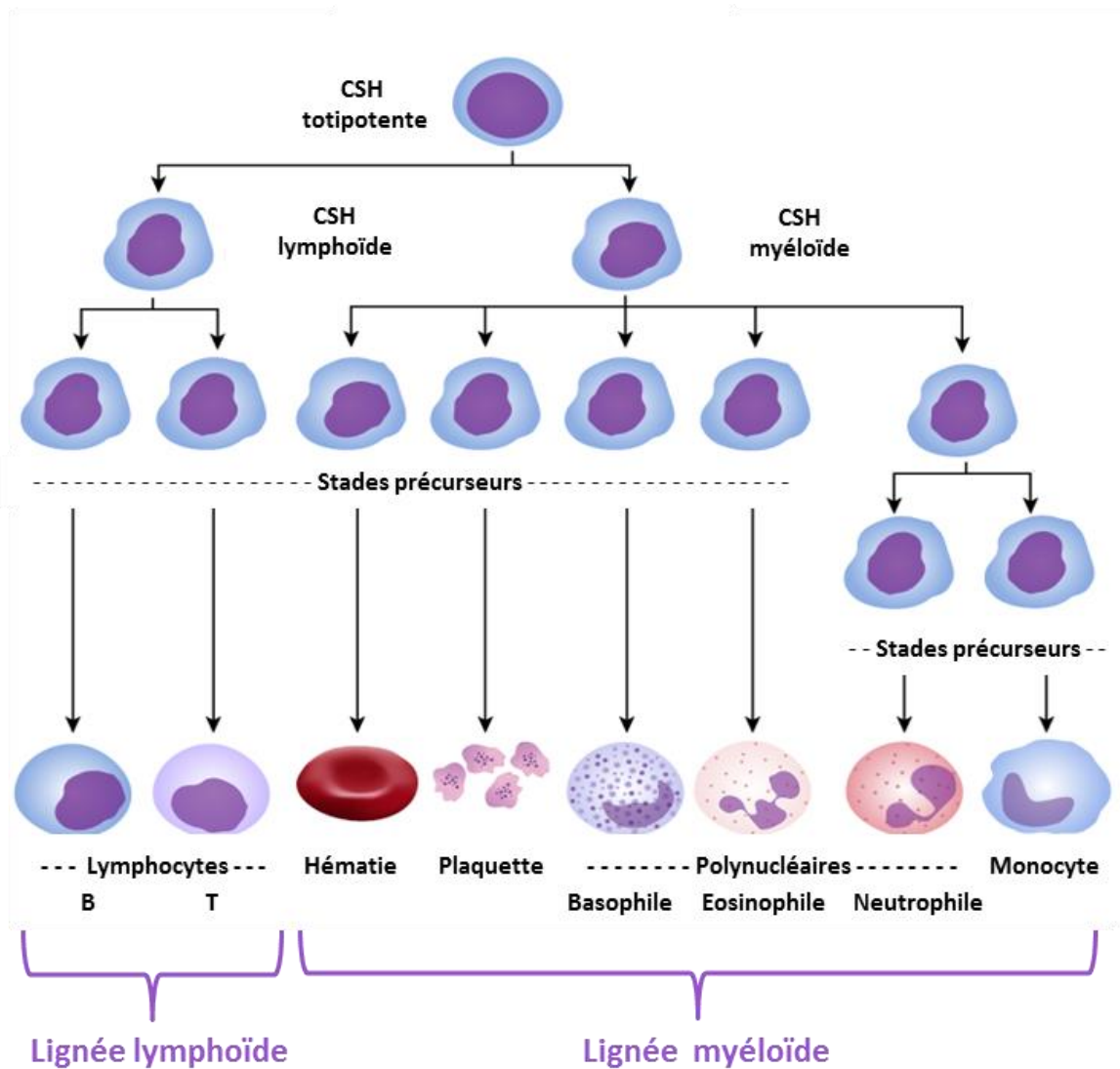
- Les hématies (ou érythrocytes ou globules rouges) ont pour principale fonction de transporter l'oxygène des poumons vers l'ensemble des autres tissus, et d'évacuer le dioxyde de carbone en sens inverse (8).
- Les plaquettes ont pour principale fonction l'hémostase primaire, en se fixant sur la paroi du vaisseau sanguin lésé et en s'agrégeant entre elles (8).

- Les **leucocytes** (ou globules blancs) sont responsables de la défense immunitaire. Les **polynucléaires neutrophiles** détruisent les micro-organismes étrangers, notamment les bactéries. Les **polynucléaires éosinophiles** détruisent les œufs de parasites, neutralisent les réactions d'hypersensibilité immédiate, notamment les allergies, et provoquent les réactions inflammatoires. Les **polynucléaires basophiles** neutralisent également les réactions d'hypersensibilité immédiate et provoquent les réactions inflammatoires locales. Les **monocytes** pénètrent dans les tissus, où ils deviennent soit des macrophages, capables de détruire les micro-organismes, soit des cellules dendritiques, chargées de présenter les antigènes étrangers à l'organisme aux lymphocytes. En effet, les **lymphocytes B et T** ont pour fonction, lorsqu'ils se trouvent au contact d'antigènes étrangers, de développer une réponse immunitaire adaptée. Pour les lymphocytes B, cette réponse consiste soit à se transformer en lymphocyte mémoire, permettant de déclencher une réponse plus rapide lors du deuxième contact de l'organisme avec cet antigène, soit à migrer dans la moelle osseuse afin de se transformer en plasmocyte, capables de sécréter des immunoglobulines (anticorps) spécifiques contre l'antigène visé. Les lymphocytes T, pour leur part, soit coopèrent avec les lymphocytes B pour la synthèse d'immunoglobulines, soit deviennent cytotoxiques et détruisent les cellules présentant l'antigène. Il existe un troisième type de lymphocytes, les Natural Killer (NK), qui détruisent les cellules étrangères indépendamment de leurs antigènes (8).

2.1.1.2 Les deux lignées de cellules sanguines

Les cellules sanguines sont issues de deux lignées : la **lignée myéloïde** (hématies, plaquettes, macrophages et polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles) et la **lignée lymphoïde** (lymphocytes B, T et NK).

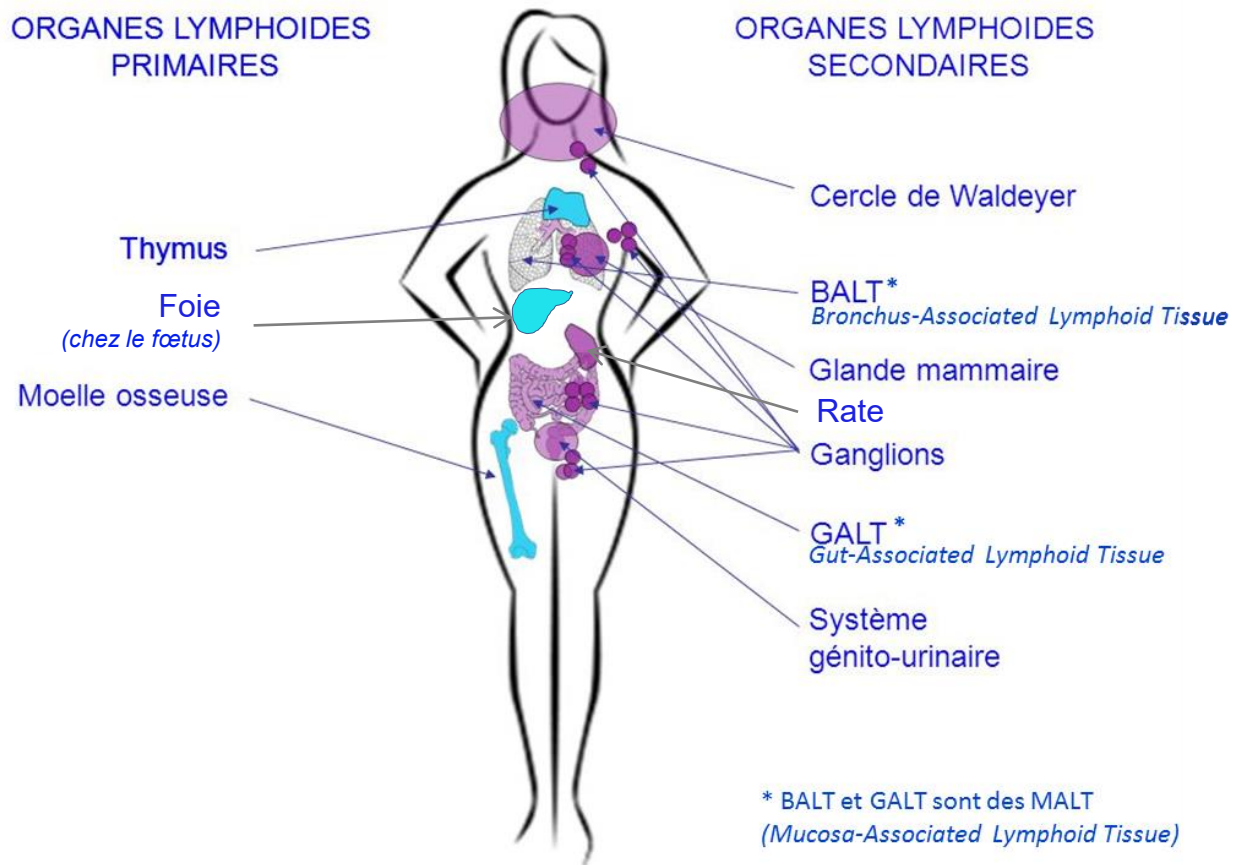
Ces lignées se développent à partir des Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) totipotentes de la moelle osseuse, qui se différencient tout d'abord en cellule myéloïde ou lymphoïde, qui passent ensuite par différents stades précurseurs jusqu'à devenir une cellule mature (**Figure 2**).



Source : www.espace-soignants.com

Figure 2. La différenciation des deux lignées de cellules sanguines.

Les cellules de la lignée myéloïde restent dans la moelle osseuse tout au long de leur différenciation, puis les cellules matures passent dans la circulation sanguine. Concernant la lignée lymphoïde, les lymphocytes B restent également dans la moelle osseuse tout au long de leur différenciation, alors que les lymphocytes T immatures quittent la moelle osseuse et terminent leur différenciation dans le thymus. Une fois matures, les lymphocytes B et T rejoignent les organes lymphoïdes secondaires *via* la circulation sanguine (**Figure 3**) (8).



Source : www.slideplayer.fr/slide/1708746/

Figure 3. Organes lymphoïdes primaires et secondaires.

2.1.2 Les hémopathies

Le terme « hémopathies » définit l'ensemble des maladies touchant les cellules sanguines (8). Tous les types de cellules sanguines sont touchés. Il existe des hémopathies **bénignes** et des hémopathies **malignes**, c'est-à-dire cancéreuses (8).

2.1.2.1 Les hémopathies bénignes

- Les hémopathies bénignes touchant les **hématies** sont les suivantes (8) :
 - l'anémie par carence martiale ou vitaminique (B9, B12, B6),
 - les anémies liées à des anomalies génétiques de l'hématie héréditaires : thalassémie, drépanocytose, maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en G6PD.

- l'Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHA)

• Les hémopathies bénignes touchant les **plaquettes** sont les suivantes (8) :

- les thrombopénies ou thrombopathies héréditaires,
- la thrombopénie par carence vitaminique (B9 ou B12),
- le purpura thrombopénique immunologique,
- le purpura thrombotique thrombocytopénique.

• Les hémopathies bénignes touchant les **leucocytes** sont les suivantes (8) :

- la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), avec un risque d'évolution vers un Myélome Multiple (MM),
- l'amylose liée à une synthèse excessive d'une chaîne monoclonale d'immunoglobuline monoclonale, produite par une population monoclonale de plasmocytes.

• Des hémopathies bénignes touchent aussi les **facteurs de la coagulation** (8), comme la maladie de Willebrand ou l'hémophilie.

2.1.2.2 Les hémopathies malignes

• Les Hémopathies Malignes (HM) touchent tous les types de cellules sanguines, soit **immatures** à une des étapes de leur différenciation (avec ou sans blocage de celle-ci), soit **à leur état mature**.

• Les HM se caractérisent par un envahissement :

- **Médullaire et/ou sanguin** : c'est le cas, le plus souvent, des leucémies (Leucémies Aigues Myéloïdes (LAM), Leucémies Aigues Lymphoïdes (LAL), Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC) et Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC)), du Myélome Multiple (MM), des Syndromes Myéloprolifératifs (SMP) et des Syndromes Myélodysplasiques (SMD).

- Des **organes lymphoïdes secondaires** : c'est le cas, le plus souvent, des lymphomes Non Hodgkinien (LNH) B, T ou NK et Hodgkiniens (LH).

- Il existe également des envahissements d'autres tissus, plus rares : l'os, la peau, les viscères.

2.2 Épidémiologie et classification des hémopathies malignes

Il existe au total plus de 160 HM différentes (7). Au sein des grands sous-types d'HM présentés ci-après, existent en réalité de nombreuses pathologies, classées selon leurs caractéristiques cliniques, pronostiques, génétiques, immunophénotypiques et de biologie moléculaire. Le regroupement des pathologies selon ces caractéristiques permet de mieux appréhender l'étude des facteurs de risque et de la survie. La classification de référence est celle de l'OMS. Depuis sa 3^{ème} édition en 2001, elle tient compte de la lignée touchée (lymphoïde ou myéloïde) (9). Une 4^{ème} édition de la classification de l'OMS a été produite en 2008 et actualisée en 2016, du fait de l'évolution rapide des connaissances sur les HM (10).

En France métropolitaine, depuis les premiers recensements par les registres des cancers dans les années 1990, le taux d'incidence des HM augmente annuellement de 1% en moyenne, pour les deux sexes et dans toutes les classes d'âge (4). En 2018, le nombre de cas incidents en France métropolitaine est estimé à près de 45 000, soit environ 10% des cas de cancers. Les HM touchent plus les hommes que les femmes (sex ratio : 1,25). Les 5 localisations les plus fréquentes, représentent à elles seules 53% des nouveaux cas d'HM. Ce sont, par ordre : le MM / plasmocytome, le Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB), les SMD, la LLC et la LAM (4).

Concernant la mortalité, depuis les premiers recensements en France métropolitaine dans les années 1950, son taux brut n'a cessé d'augmenter, pour toutes les HM sauf le LH (11). L'ensemble des HM représentent 13 000 décès en France en 2018 et la 3^{ème} cause de décès par cancer (4).

Certaines HM ont une présentation d'emblée agressive, nécessitant un traitement lourd, alors que d'autres sont plus indolentes. Leur pronostic est variable (6,12).

Les deux paragraphes suivants ont pour objectif de présenter la classification et l'épidémiologie des deux lignées d'HM.

2.2.1 Les hémopathies malignes lymphoïdes

Elles se divisent en 4 catégories. Elles représentent 2/3 des cas incidents d'HM (4).

1) Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) / Lymphomes lymphoblastiques

Il s'agit d'une prolifération, le plus souvent **médullaire**, de cellules lymphoïdes B ou T **immatures** (appelées blastes) avec un blocage complet de leur différenciation.

Grands sous-types:

- Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) / Lymphomes lymphoblastiques B
- Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) / Lymphomes lymphoblastiques T
- Leucémies Aiguës (LA) de phénotype mixte (myéloïde et lymphoïde)

En 2018, 900 cas incidents ont été estimés en France (4). Les LAL touchent majoritairement les enfants et représentent un tiers des cancers de l'enfant. Chez l'adulte, les LAL concernent des patients d'un âge médian de 50 à 60 ans (4,8). Le traitement repose sur une chimiothérapie, pouvant être suivie d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH (8). La survie nette à 5 ans est de 48% chez l'homme et 38% chez la femme (12).

2) Hémopathies malignes lymphoïdes à cellules B matures

Il s'agit d'une prolifération de cellules B **matures** (lymphocytes, lymphoplasmocytes ou plasmocytes) au niveau **médullaire** ou au sein des **organes lymphoïdes secondaires**. Il existe exceptionnellement une prolifération osseuse dans cadre du plasmocytome, une variante de MM.

Principaux grands sous-types lors d'une prolifération **médullaire** le plus souvent :

- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire
- Leucémie prolymphocytaire B
- Leucémie à tricholeucocytes
- Maladie de Waldenström / Lymphome LymphoPlasmocytaire (LLP)
- Myélome Multiple (MM)

Principaux sous-types lors d'une prolifération au sein des **organes lymphoïdes secondaires** le plus souvent :

Lymphomes malins Non Hodgkiniens B (LNH B)

- Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC)
- Lymphome extra nodal associé au MALT
- Lymphome de la zone marginale nodal ou splénique
- Lymphome folliculaire
- Lymphome du manteau
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome B inclassifiable

La LLC / lymphome lymphocytaire ainsi que les leucémies prolymphocytaire B et à tricholeucocytes touchent principalement les adultes de plus de 50 ans. Le MM / plasmocytome et la maladie de Waldenström touchent les adultes d'un âge médian de 70 ans. Les LNH B peuvent survenir à tout âge, avec généralement une médiane d'âge entre 60 et 70 ans (8).

En 2018, 19 097 cas incidents d'HM lymphoïdes à cellules B matures ont été estimés en France (4). Le MM / plasmocytome et le LBDGC sont les deux types d'HM les plus répandues, avec respectivement 5 542 et 5 071 nouveaux cas. Le lymphome du manteau et la leucémie à tricholeucocytes sont les deux HM avec le plus fort sex ratio homme / femme, estimé à 5,0.

Concernant la prise en charge, celle de la LLC / lymphome lymphocytaire consiste en une surveillance simple pour la majorité des patients. En cas de mauvais pronostic ou d'aggravation, le traitement repose sur une chimiothérapie associée à une immunothérapie. Une greffe de CSH peut être nécessaire dans de rares cas. La survie nette à 5 ans est

supérieure à 80%. De même, le traitement du MM est uniquement indiqué en cas de symptômes. Il peut consister en une chimiothérapie, suivie d'une autogreffe de CSH pour les patients les plus jeunes, ou bien en une corticothérapie, des immunomodulateurs ou des inhibiteurs du protéasome. La survie nette à 5 ans est de plus de 50%. Les LNH peuvent avoir une agressivité très variable. Leur traitement est systématique, sauf dans certains cas de lymphomes indolents, et repose essentiellement sur une chimiothérapie et/ou une immunothérapie, pouvant être suivie d'une autogreffe de CSH. Si la survie nette à 5 ans du lymphome du manteau est inférieure à 50% et celle du LBDGC d'environ 60%, celles du lymphome folliculaire et du lymphome de la zone marginale sont supérieures à 80% (4,8,12).

3) Lymphome de Hodgkin (LH)

Il touche un certain type de cellules lymphoïdes B **matures**, les cellules de Reed-Sternberg, avec une prolifération au sein des **organes lymphoïdes secondaires** le plus souvent.

Sous-types:

- LH classique (scléronodulaire, riche en lymphocytes, avec déplétion lymphocytaire ou à cellularité mixte)
- LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (Poppema et Lennert)

Le LH peut survenir à tout âge, avec une médiane d'âge au diagnostic de 33 ans chez la femme et 38 ans chez l'homme. En 2018, 4 674 cas incidents ont été estimés en France. Le traitement repose sur une association chimiothérapie-radiothérapie. La survie nette à 5 ans est supérieure à 80% (4,8,12).

4) Hémopathies malignes à cellules T ou NK matures

Il s'agit d'une prolifération de lymphocytes T ou NK **médullaire**, au sein des **organes lymphoïdes secondaires** ou **cutanée** ou **sous-cutanée**.

Principaux grands sous-types lors d'une prolifération **médullaire** le plus souvent :

- Leucémie prolymphocytaire T
- Leucémie à lymphocytes à grains T

Principaux grands sous-types lors d'une prolifération au sein des **organes lymphoïdes secondaires** le plus souvent :

Lymphomes malins Non Hodgkiniens T ou NK (LNH T ou NK)

- Leucémie / lymphome T de l'adulte (HTLV-1)
- Lymphome T ou NK associé à l'EBV de l'enfant
- Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal
- Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules
- Lymphome T intestinal ou hépato-splénique

Principaux grands sous-types lors d'une prolifération **cutanée ou sous-cutanées** :

Lymphomes malins Non Hodgkiniens T (LNH T)

- Lymphome T sous-cutané de type panniculite
- Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal
- Lymphomes T cutanés autres
- Mycosis fongoïde
- Syndrome de Sézary

Les HM à cellules T ou NK matures peuvent survenir à tout âge, avec une médiane d'âge au diagnostic autour de 65 ans. En 2018, 1 945 cas incidents de LNH T ont été estimés en France. Le traitement des HM à cellules T ou NK matures est systématique, sauf dans certains cas de lymphomes indolents, et repose essentiellement sur une chimiothérapie et/ou une immunothérapie, pouvant être suivie d'une autogreffe de CSH, ou associée à une radiothérapie dans le cas des lymphomes cutanés. La survie nette à 5 ans est d'un peu plus de 60% (4,8,12).

2.2.2 Les hémopathies malignes myéloïdes

Elles se divisent en 4 catégories.

1) Leucémies Aigues Myéloïdes (LAM)

Il s'agit d'une prolifération le plus souvent **médullaire** de cellules myéloïdes **immatures** (appelées blastes) avec un blocage complet de leur différenciation.

Grands sous-types:

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes, dont la LAM promyélocytaire
- LAM avec dysplasie multilignée, précédée ou non d'un syndrome myélodysplasique
- LAM post-chimiothérapie ou radiothérapie
- LAM sans spécification par ailleurs

Les LAM touchent principalement les adultes, avec une médiane d'âge d'environ 70 ans et proche de 60 ans pour la LAM promyélocytaire. En 2018, 3 428 cas incidents ont été estimés en France. Leur traitement repose sur une chimiothérapie, pouvant être suivie d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH. La survie nette à 5 ans des LAM non promyélocytaires est la plus basse de toutes les HM, inférieure à 25%. La survie de la LAM promyélocytaire est bien meilleure, 75% chez la femme et 53% chez l'homme (4,8,12).

2) Syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP)

Il s'agit d'une prolifération le plus souvent **médullaire** de cellules myéloïdes **matures**, sans blocage de leur différenciation.

<u>Type de cellules myéloïdes</u>	<u>SMP(s) correspondant(s)</u>
Leucocytes	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) typique Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive Leucémie chronique à neutrophiles Leucémie chronique à éosinophiles
Hématies	Polyglobulie de Vaquez (PV)
Plaquettes	Thrombocytémie Essentielle (TE)
-	SMP Sans Autre Indication (SAI)

Les SMP touchent presque exclusivement les adultes, à un âge médian d'environ 60 ans pour la LMC typique et 70 ans pour les autres SMP. En 2018, 4 634 cas incidents de SMP ont été

estimés en France. Le traitement de la LMC typique repose sur une thérapie ciblée par inhibiteur de la tyrosine kinase. Elle peut évoluer en LAM. La prise en charge de la maladie de Vaquez consiste en des saignées ou un traitement cytoréducteur, associé à une prévention des thromboses. La prise en charge de la TE repose sur un traitement cytoréducteur ou l'interféron alpha, associé à une prévention des thromboses. La survie à 5 ans de la LMC typique est de plus de 80%, celle des autres SMP est un peu inférieure chez l'homme mais supérieure chez la femme, chez qui elle atteint 90% (4,8,12).

3) Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

Il s'agit d'une prolifération **médullaire** de cellules myéloïdes **immatures**, avec anomalie de leur différenciation, entraînant leur avortement intramédullaire.

Sous-types:

- Syndrome 5q-
- Anémie réfractaire avec excès de blastes
- Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
- Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée
- Anémie réfractaire, neutropénie réfractaire ou thrombocytémie réfractaire
- SMD SAI

Les SMD/SMP concernent principalement des adultes d'un âge avancé, ayant un âge médian d'environ 80 ans. En 2018, 4 735 cas ont été estimés en France, avec 2 fois plus d'hommes touchés que de femmes. Le traitement repose sur un agent hypométhylant. Dans 30% des cas, les SMD évoluent vers une LAM. La survie à 5 ans est d'un peu moins de 50% (4,8,12).

4) Les syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/SMP)

Il s'agit d'une prolifération **médullaire** mixte de monocytes **immatures**, avec et sans anomalies de leur différenciation.

Sous-types:

- Leucémie myélomonocytaire chronique
- Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile
- Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) atypique

Les SMD concernent principalement des adultes d'un âge avancé, ayant âge médian d'environ 80 ans. En 2018, 1439 cas ont été estimés en France. Le traitement repose sur la chimiothérapie, un agent hypométhylant ou un traitement cytoréducteur, et éventuellement une allogreffe de CSH. Ce sont les HM avec le plus mauvais pronostic après la LAM, avec une survie à 5 ans d'à peine plus de 25% (4,8,12).

2.3 Facteurs de risque des hémopathies malignes

Seulement 30 à 60% de la hausse annuelle d'incidence des HM est explicable par les évolutions démographiques, un meilleur accès au diagnostic et une amélioration de la qualité des données des registres. L'hypothèse d'un meilleur accès au diagnostic n'a pas été retenue comme plausible, car cela n'affecterait pas de façon équivalente toutes les classes d'âge, mais préférentiellement les sujets plus âgés (4). L'hypothèse d'un artéfact d'enregistrement lié à une modification des codes au sein des registres suite aux modifications de la classification de l'OMS n'est également pas retenue (4). Par ailleurs, les populations des pays développés restent actuellement les plus touchées par les HM (**Annexe 1**).

De ce fait, 40 à 70% de la hausse d'incidence des HM serait attribuable à une augmentation des facteurs de risque. Certaines caractéristiques génétiques, ainsi que l'immunodépression, sont des facteurs de risque d'HM bien établis mais ne concernent qu'une minorité de patients (6). Cela suggère donc un rôle non négligeable des facteurs environnementaux.

Plusieurs facteurs environnementaux ont en effet été identifiés comme des facteurs de risque d'HM par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'OMS, regroupant des experts du monde entier qui se sont basés sur la littérature scientifique (3). Certains facteurs environnementaux ont été classés comme cancérigènes certains (Groupe 1) pour les HM : des facteurs infectieux, des médicaments immunosuppresseurs, les rayonnements ionisants, le benzène, des chimiothérapies anticancéreuses, le tabagisme actif, ainsi que des expositions

professionnelles, notamment à des pesticides (lindane et pentachlorophénol), au formaldéhyde ou au butadiène 1,3. D'autres facteurs environnementaux sont hautement suspectés d'être des facteurs de risque d'HM et ont été classés comme cancérogènes probables (Groupe 2A) (3). L'ensemble des cancérogènes certains (Groupe 1) et probables (Groupe 2A) pour l'Homme identifiés par le CIRC concernant les HM sont présentés dans le **Tableau 1**. Une description détaillée de l'ensemble des facteurs de risque d'HM identifiés par le CIRC est présentée en **Annexe 2**.

Tableau 1. Facteurs environnementaux identifiés par le CIRC comme cancérigènes certains et probables pour l'Homme concernant les HM.

Cancérigène certain pour l'Homme (groupe 1) <i>Données suffisantes dans la littérature</i>	Cancérigène probable pour l'Homme (groupe 2A) <i>Données limitées dans la littérature</i>
Facteurs infectieux	
<ul style="list-style-type: none"> • Virus de l'Immunodéficience Humaine 1 (VIH1) • Epstein-Barr Virus (EBV) • Helicobacter Pylori (HP) • Virus de l'Hépatite C (VHC) • Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV1) • Kaposi sarcoma herpes virus (HHV8) 	<ul style="list-style-type: none"> • Virus de l'Hépatite B (VHB) • Plasmodium falciparum dans les zones holoendémiques
Médicaments immunosuppresseurs	
Cyclosporine, Azathioprine	
Rayonnements ionisants	
<ul style="list-style-type: none"> • Rayons X et gamma • Produits de fission incluant le strontium-90 • Thorium-232 et ses produits de dégradation • Phosphore-32 	<ul style="list-style-type: none"> • Radon-222 et ses produits de dégradation • Radioiode, dont iode-131
Rayonnements non ionisants	
	<ul style="list-style-type: none"> • Champs Electro-Magnétiques Extrêmement Basse Fréquence (CEM-EBF)
Solvants organiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Benzène* 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzène* • Trichloroethylene
Alkylants (chimiothérapies anticancéreuses)	
<ul style="list-style-type: none"> • Busulfan, • Chlorambucil, • Cyclophosphamide, • Melphalan, • Mitoxantrone, • Semustine, • Treosulfan, • Thiotepa, • Moutarde azotée + vincristine + prednisone + procarbazine 	<ul style="list-style-type: none"> • Carmustine, • Moutarde azotée
Inhibiteurs des topo-II-isomérases (chimiothérapies anticancéreuses)	
<ul style="list-style-type: none"> • Etoposide + cisplatine + bléomycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Etoposide, • Teniposide
Tabagisme	
<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme actif 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme passif chez l'enfant
Pesticides	
<ul style="list-style-type: none"> • Lindane • Pentachlorophenol 	<ul style="list-style-type: none"> • DDT • Diazinon • Glyphosate • Malathion
Autres (expositions professionnelles)	
<ul style="list-style-type: none"> • Formaldéhyde • Butadiène 1,3 / Industrie du caoutchouc 	<ul style="list-style-type: none"> • Dichlorométhane • Oxyde d'éthylène • Polychlorobiphényles (PCB) et dioxines • Polychlorophénols et leurs sels de sodium • Raffinage du pétrole • Styrène
Autres (sources d'expositions diverses)	
	<ul style="list-style-type: none"> • 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxine • Chloramphénicol • Peinture**

*cancérigène certain pour les LA hors LAL, cancérigène potentiel pour d'autres HM

** cancérigène potentiel pour les leucémies de l'enfant en cas d'exposition maternelle

2.4 Les pesticides

Le terme « pesticides » provient des mots latins « pestis » (fléau) et « caedere » (tuer). Il définit les substances destinées à éviter, contrôler et/ou détruire les organismes vivants nuisibles. Ce terme regroupe l'ensemble des produits phytopharmaceutiques, certains biocides et des antiparasitaires à usage humain ou vétérinaire (**Figure 4**). Les pesticides utilisés dans l'agriculture appartiennent au groupe des produits phytopharmaceutiques. Par la suite, le terme « pesticides agricoles » sera employé pour désigner les produits phytopharmaceutiques utilisés dans l'agriculture. A noter que certaines substances actives utilisées comme produits phytopharmaceutiques sont aussi employées comme biocides ou comme antiparasitaires à usage humain et/ou vétérinaire (**Figure 4**). A noter également que le groupe des produits phytopharmaceutiques comprend, en plus de substances luttant contre des nuisibles, des substances visant à réguler la croissance des végétaux et à améliorer leur conservation lors du transport.

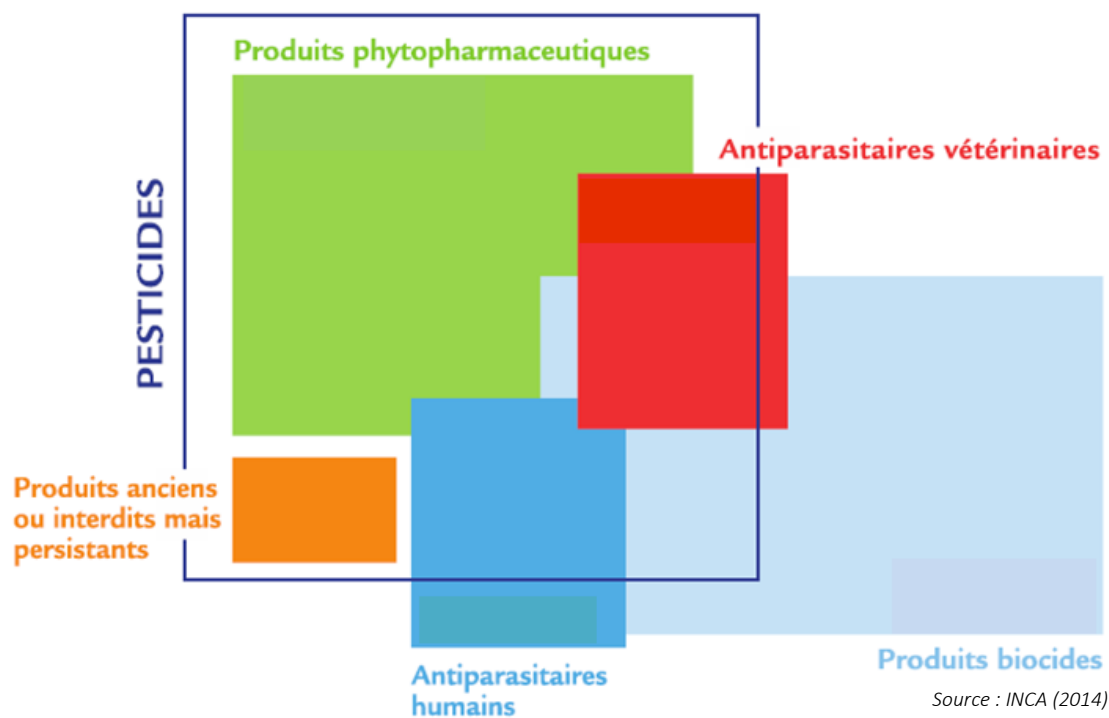


Figure 4. Les groupes des pesticides, des phytopharmaceutiques, des biocides et des antiparasitaires humains ou vétérinaires.

2.4.1 Cibles principales des pesticides

En considérant la cible principale, les classes sont les suivantes : les **herbicides**, les **fongicides et antiparasitaires**, les **insecticides**, les **acaricides**, les **rodenticides**, les **nématocides**, les **molluscicides**, les **taupicides**, les **bactéricides**, les **algicides**. Il existe également des produits **régulateurs de croissance** des végétaux, des **fumigants**, des **répulsifs**, des **attractants**, des **éliciteurs**, des **produits de défanage et dessiccation**, des **activateurs** et des **produits de traitement des sols** (7).

2.4.2 Familles physico-chimiques de pesticides

Il existe près de 100 familles physico-chimiques. Les plus utilisées dans le monde, des années 1950 à aujourd'hui, sont présentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Principales familles physico-chimiques de pesticides, cible principale et principales substances actives, utilisations actuelles et passées.

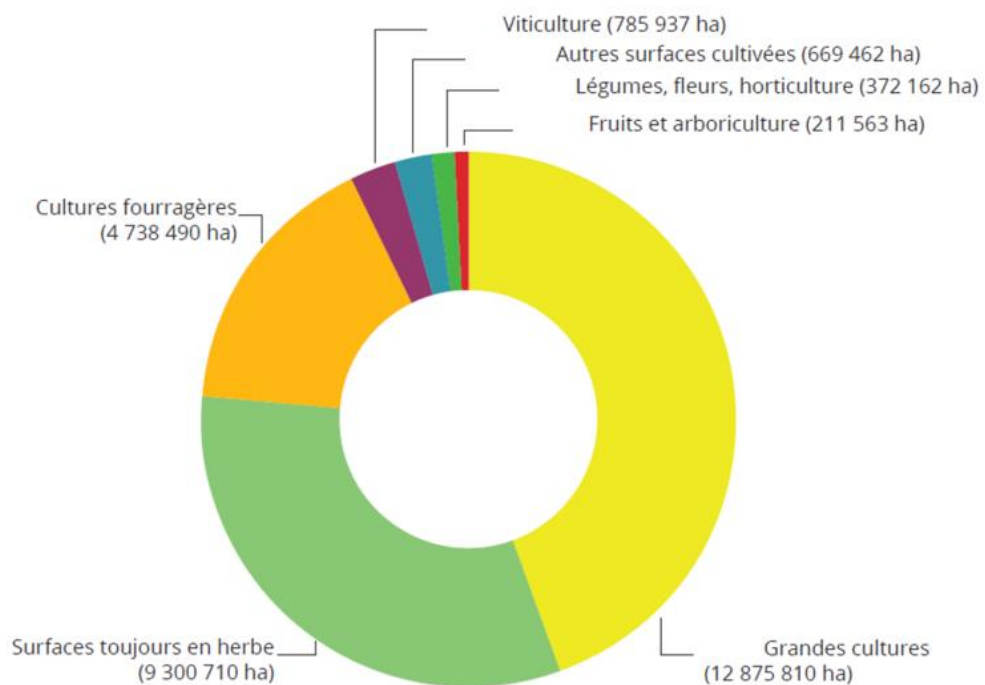
Famille physico-chimique	Cible principale	Exemples de substances actives
Ammoniums quaternaires	Herbicides	diquat, paraquat
Carbamates	Fongicides	ethyl selenate, ferbam, mancozèbe, manèbe, metam sodium, thirame, zinèbe, zirame
	Herbicides	butylate, diallate, dismedipham, ethyl dipropylthiocarbamate (EPTC), phenmedipham, sulfallate
	Insecticides	aldicarbe, carbaryl, carbofuran, méthomyl, propoxur, thiodicarbe
Chloroacétanilides	Herbicides	acetochlore, alachlore, métolachlore
Dicarboximides	Fongicides	captan
Dinitroanilines	Herbicides	pendimethaline, trifluraline
Diphényles-éthers	Herbicides	nitrofène
Hydrocarbures aliphatiques bromés	Fumigants	bromure de méthyle, dibromochloropropane (DBCP), dibromure d'éthylène
Nitriles	Herbicides	bromoxynil
	Acaricide	dicofol
Organochlorés	Herbicides	dicamba
	Fongicides	chlorothalonil, hexachlorobenzène (HCB)
	Fongicides & Biocides	chlorophénols (2-4-6 trichlorophénol (2-4-6 TCP), pentachlorophenol, etc), folpet/folpel
	Insecticides	aldrine, bêta-hexachlorocyclohexane (bêta-HCH), chlordacone, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), chlordane, chlordacone, dieldrine, endrine, endosulfan, heptachlore, lindane, methoxychlor, mirex, toxaphène
Organophosphorés	Herbicides	chlorpyrifos, dichlorvos, glyphosate
	Insecticides	coumaphos, diazinon, fonofos, malathion, parathion, terbufos, tétrachlorvinphos, trichlorfon
Phénoxy-herbicides	Herbicides	acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (2,4-D), acide 2,4,5-trichlorophenoxyacétique (2,4,5-TP), acide 2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique (MCPA), diclofop-methyl, mecoprop
Phénylpyrazolines	Herbicides	pinoxaden
Phtalamides	Fongicides	captafol
Pyréthrinoïdes	Insecticides	deltamethrine, fenvalerate, permethrine, tetraméthrine
Pyrazoles	Fongicides	fluxapyroxad
Sulfones sulfonates	Acaricides	propargite
Triazines	Herbicides	atrazine, cimazine, cyanazine, simazine
Triazoles	Fongicides	cyproconazole, epoxiconazole, metconazole, propiconazole, tebuconazole, tetraconazole
Urées	Herbicides	chlorimuron, chlorsulfuron, chlortoluron, isoproturon, linuron, methabenzthiazuron, nicosulfuron, triflursulfuron

2.4.3 Agriculture française et utilisation des pesticides

La France est le premier pays agricole européen en termes de Surface Agricole Utile (SAU) et de chiffre d'affaire (13). En 2018, la France comptait 28,7 millions d'hectares de SAU, devant l'Espagne (23,7 millions d'hectares) et l'Allemagne (16,7 millions d'hectares) (13). Son chiffre d'affaire de production agricole s'élevait à 71 milliards d'euros, dont 40 milliards d'euros pour le secteur végétal (soit 19 % de la production européenne), devant l'Allemagne (53 milliards d'euros dont 25 pour le secteur végétal) et l'Italie (50 milliards d'euros dont 29 pour le secteur végétal) (13).

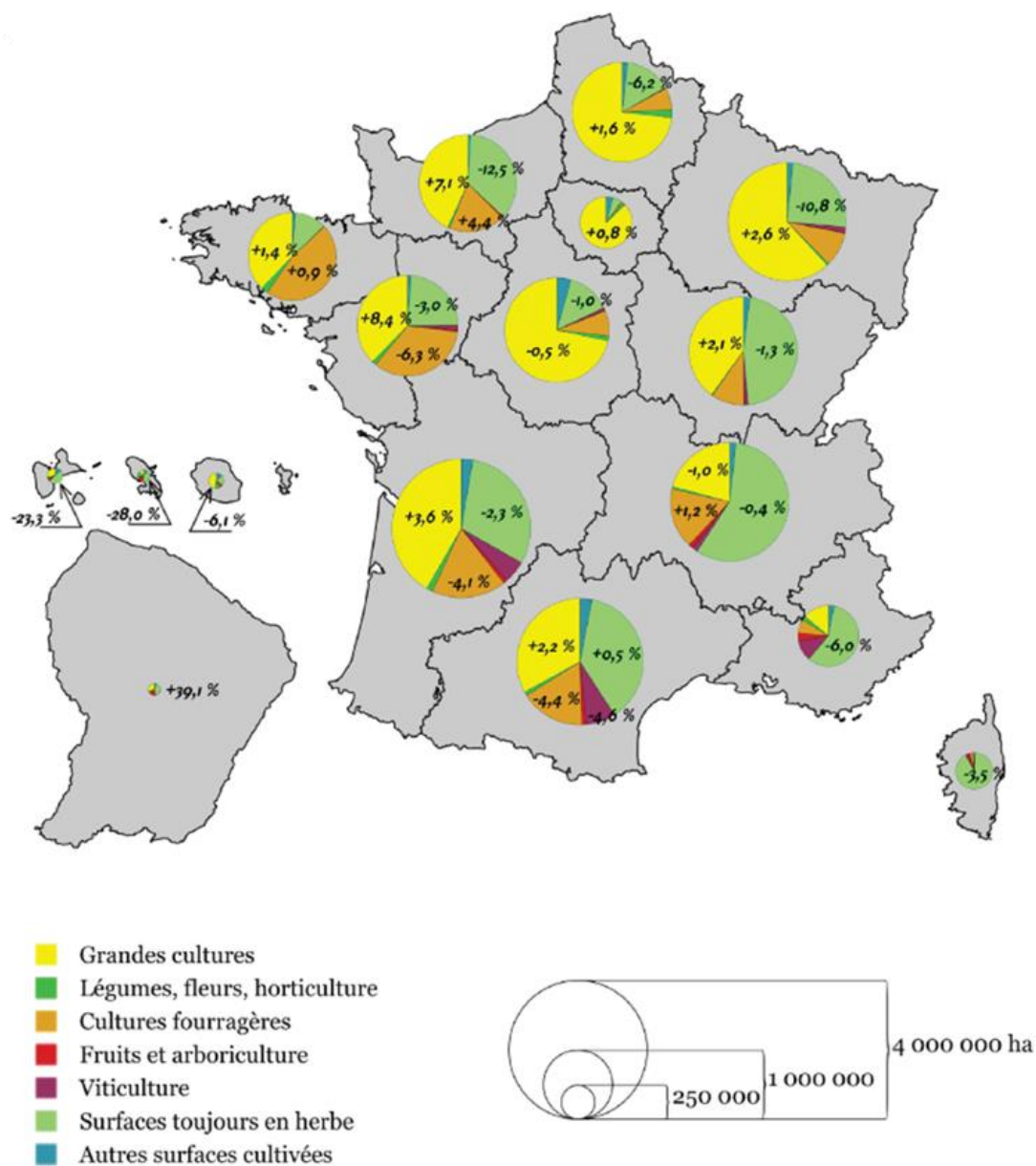
2.4.3.1 Types de cultures en France

Le principal type de cultures en France est représenté par les « grandes cultures », qui comprennent les céréales, les oléagineux, les protéagineux, les betteraves sucrières et les pommes de terre, et représentaient 12 millions d'hectares en 2016. Les **Figures 5 et 6** présentent la répartition des différents types de cultures en France et par région.



Source : Ministère de la Transition écologique et solidaire

Figure 5. Répartition de la SAU en France (métropolitaine et DOM) en 2016.

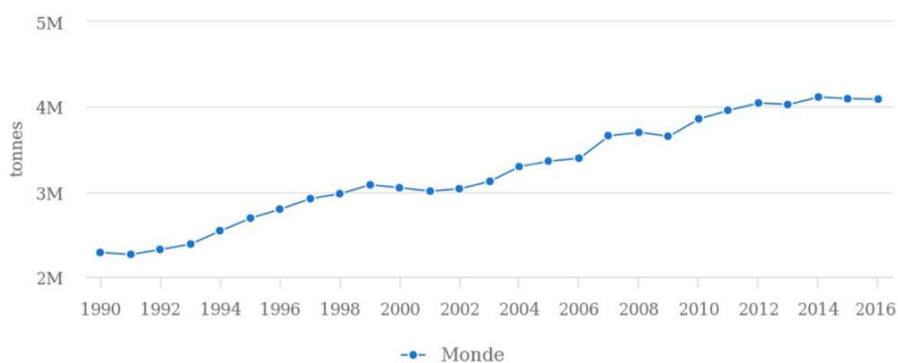


Source : Ministère de la Transition écologique et solidaire

Figure 6. Répartition de la SAU par région en France en 2016 (évolutions par rapport à 2009).

2.4.3.2 Historique et utilisation des pesticides agricoles

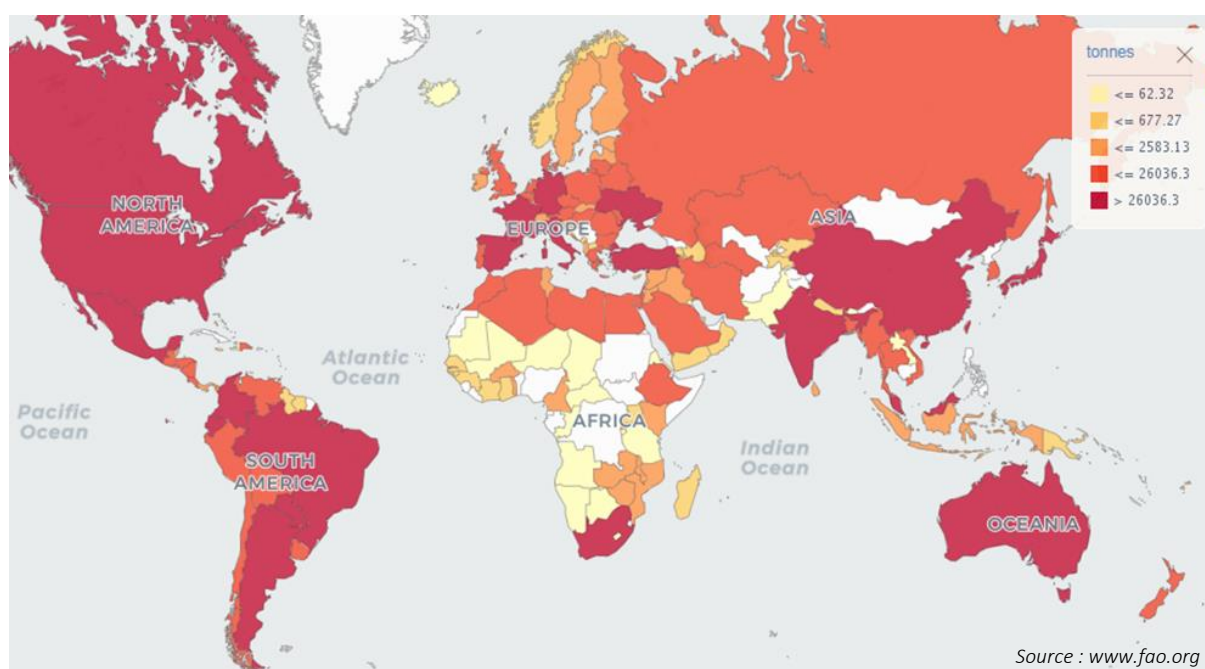
Après la seconde guerre mondiale, en lien avec l'intensification de l'agriculture, de nombreux pesticides de synthèse ont été développés et utilisés de façon intensive dans les pays développés (5). Dans un premier temps, sont apparus les herbicides et les insecticides, puis, à partir de 1970, les fongicides. Depuis, leur consommation n'a cessé de croître dans le monde (Figure 7).



Source : www.fao.org

Figure 7. Évolution de la consommation annuelle mondiale de pesticides agricoles entre 1990 et 2016.

Plus de quatre millions de tonnes de pesticides ont été appliqués en 2016, avec comme premiers pays consommateurs la Chine (1,76 millions de tonnes), les États-Unis (407 000 tonnes), le Brésil (377 000 tonnes), l'Argentine (208 000 tonnes), l'Ukraine (78.000 tonnes), le Canada (75 000 tonnes), la France (72 000 tonnes), l'Espagne (62 000 tonnes), l'Italie (60 000 tonnes) et le Japon (51 000 tonnes) (Figure 8) (14). Le chiffre d'affaire des ventes mondiales de pesticides s'élevait à 34 milliards de dollars en 2017 (14). La France fait partie des pays producteurs et exportateurs de pesticides.

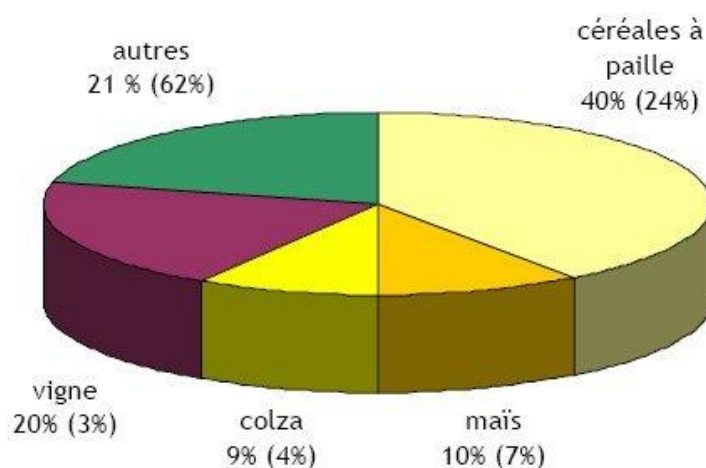


Source : www.fao.org

Figure 8. Quantité de pesticides utilisée par pays en 2016.

En 2018, à l'échelle européenne, la France était le deuxième pays consommateur de pesticides (72 035 tonnes), après l'Espagne (76 940 tonnes) et devant l'Italie (59 963 tonnes) (1). En termes de densité d'utilisation (kg/ha), la France se trouvait au 9e rang avec 3,7 kg/ha, derrière l'Espagne, l'Italie ou encore l'Allemagne (13).

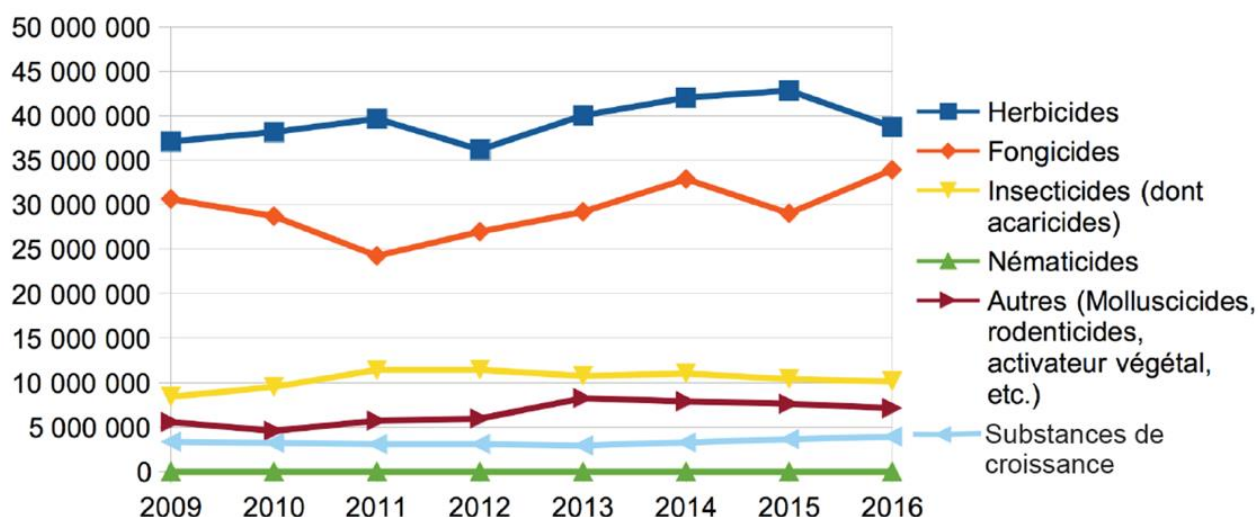
La tendance des achats de pesticides rapportée à la SAU en France est à la hausse sur la période 2009-2016 (15). Les cultures françaises les plus consommatrices de pesticides sont les céréales, le maïs, le colza et la vigne (16) (**Figure 9**). La vigne est la culture avec la plus forte densité d'utilisation ; en effet, elle représente 20% des tonnages annuels vendus pour seulement 3% de la SAU (15).



Source : Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

Figure 9. Répartition par culture des tonnages de pesticides utilisés en France en 2005 (rapporté au % de SAU occupé).

Les familles de pesticides utilisées en France se répartissaient de la façon suivante en 2016 : 41 % d'herbicides (la substance active la plus utilisée était le glyphosate), 36 % de fongicides, 11 % d'insecticides, 4% de régulateurs de croissance et 8% d'autres produits (**Figure 10**) (1). L'interdiction du glyphosate va très probablement modifier cette répartition dans les années à venir. La proportion utilisée de chaque famille de pesticides diffère d'une région et d'un pays à l'autre, selon le contexte agricole et climatique. Par exemple, aux États-Unis, où les cultures de maïs, blé et soja prédominent, les familles de pesticides les plus utilisées étaient les herbicides et les insecticides en 2017.



Source : Ministère de la Transition écologique et solidaire

Figure 10. Évolution du nombre d'hectares traités par famille de pesticides en France sur la période 2009-2016.

2.4.4 Voies d'exposition aux pesticides

Les principales voies de contamination sont les voies **cutanée et oculaire**, puis **orale et digestive** et **respiratoire** (7,17). Pour une même tâche et une même substance, le niveau d'exposition peut varier selon le matériel utilisé, la méthode d'application et le port ou non d'équipements de protection (7).

★ Voie cutanée et oculaire

L'effet d'une exposition par voie cutanée ou oculaire dépend des propriétés physico-chimiques de la substance active, de la formulation commerciale du produit, ainsi que des caractéristiques physiologiques individuelles : sudation, dilatation des vaisseaux sanguins par fortes chaleurs, lésions cutanées (7).

Chez les professionnels, la voie cutanée est la principale voie d'exposition. Elle intervient le plus souvent lors de la préparation du produit : ouverture du contenant, versement dans la cuve, mélange (7,18). Le port de gants ne permet pas une protection suffisante (19). En population générale, la voie cutanée intervient lors des utilisations domestiques à l'intérieur du domicile ou lors du jardinage (7).

★ Voie orale et digestive

Chez les professionnels, la voie orale et digestive est liée au fait de manger, de boire ou de fumer avec des mains contaminées, ou en cas de contact de la bouche avec les mains, les gants ou du matériel souillés, ou bien encore en cas d'onychophagie. Dans la population générale, la voie orale et digestive est la principale voie d'exposition. Elle intervient principalement lors de l'ingestion d'aliments ou de boissons (notamment l'eau du robinet) contenant des résidus de pesticides, ainsi que lors de l'ingestion des poussières. Les enfants sont d'autant plus touchés qu'ils mettent régulièrement leurs mains ou leurs jouets dans leur bouche et jouent sur les sols, au contact des poussières contaminées (7).

★ Voie respiratoire

La voie d'exposition respiratoire dépend de la quantité de particules contaminées qui atteindra les alvéoles pulmonaires et par conséquent la circulation sanguine (20), de caractéristiques individuelles telles que le débit ventilatoire et la capacité à l'effort physique, des propriétés physico-chimiques de la substance active et de la formulation commerciale du produit (7).

Chez les professionnels, l'exposition aux pesticides par inhalation est liée à l'usage de la fumigation, à la préparation et/ou l'application dans des milieux fermés (serres, silos, bâtiments d'élevage) ou bien à l'utilisation de pesticides sous forme de poudre (7). En population générale, la voie respiratoire est liée à la dispersion aérienne des pesticides appliqués lors d'usages domestiques ou lors d'épandages agricoles (7).

2.4.5 Sources d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut avoir lieu de manière **directe et active**, *via* l'utilisation de pesticides dans le cadre d'activités professionnelles ou domestiques, ou bien de manière **indirecte et passive**, *via* la contamination de l'environnement et de l'alimentation.

★ Exposition professionnelle

Parmi les professionnels, les principaux exposés sont ceux du secteur agricole, qui totalise 90% des tonnages de pesticides vendus. L'exposition peut intervenir lors de nombreuses et

diverses tâches (21) : achat des produits, transport, stockage, préparation, épandage, tâches de ré-entrée (7,22).

En dehors du secteur agricole, les principales professions concernées sont les suivantes (7) :

- fabrication, transport, stockage et manutention de pesticides,
- transport, stockage et manutention de produits agricoles contaminés,
- entretien des jardins, parcs, terrains de sport et de loisirs,
- entretien des voiries et des voies ferrées,
- traitement et manipulation du bois,
- dératisation et désinsectisation.

★ Exposition domestique

Des pesticides sont utilisés par les particuliers, aussi bien à l'extérieur de leur habitation pour l'entretien des jardins et du bois qu'à l'intérieur sur les plantes, les aménagements et meubles en bois, ainsi qu'en cas de désinsectisation ou dératisation, ou encore comme traitements vétérinaires et anti-poux. Des concentrations en pesticides plus élevées ont été constatées dans les poussières et dans les urines des sujets qui utilisaient des pesticides à leur domicile, y compris en zone urbaine (23–27). Cependant, depuis le 1^{er} janvier 2019, la vente de pesticides destinés au jardinage est interdite aux particuliers.

De plus, l'exposition domestique peut être liée à l'apport au domicile de résidus de pesticides par les personnes exposées professionnellement, appelée en anglais « take-home exposure ». Cet apport se fait typiquement *via* des chaussures, des vêtements ou du matériel contaminé(s). Ces résidus de pesticides se retrouvent alors dans les poussières du domicile (28–30). Cette exposition liée à la « take-home exposure », même si elle a principalement été étudiée chez l'enfant (30–32), concerne plus généralement toutes les personnes vivant sous le même toit qu'une personne exposée professionnellement.

★ Exposition environnementale résidentielle

Il est aujourd'hui établi que les pesticides épandus se propagent bien au-delà de la zone sur laquelle ils sont appliqués, du fait de phénomènes de dérive de pulvérisation et de

volatilisation (33). Les pesticides épandus se dispersent dans le sol, l'air et les eaux souterraines et de surface (16,34–41). La présence de pesticides a été détectée dans toutes les phases atmosphériques (42), dans 91% des cours d'eau et dans 59% des eaux souterraines, à des taux parfois supérieurs à la concentration maximale autorisée (43). Les pesticides les plus présents dans les eaux sont des herbicides (43). Les populations riveraines des zones agricoles sont donc largement exposées.

A noter que certains pesticides pourtant interdits depuis de nombreuses années sont toujours présents dans l'environnement, du fait d'une rémanence longue, pouvant atteindre plusieurs années voir décennies (7).

★ Exposition alimentaire

La population générale est largement exposée *via* l'ingestion des résidus de pesticides présents dans les aliments et les boissons, d'origine végétale mais aussi animale, du fait de la bioaccumulation dans les graisses des substances présentes dans l'alimentation et l'environnement des animaux (44). Les animaux des élevages conventionnels sont souvent nourris avec du soja provenant d'Amérique du sud ou des États-Unis, largement traité avec des pesticides dont certains sont interdits en Europe. En analysant uniquement les denrées alimentaires produites en France, l'ANSES a reporté un taux de dépassement des limites maximales autorisées de résidus de pesticides de 1,1 % comparable aux autres pays européens. En revanche, en considérant également les denrées importées, l'ANSES a reporté un taux de dépassement de 3,4% supérieur au taux moyen européen de 1,9% (45). Concernant l'eau du robinet, la Direction Générale de la Santé (DGS) du Ministère chargé de la Santé a reporté qu'elle avait été au moins une fois non conforme pour 2,51 millions de français au cours de l'année 2010 (7). La concentration maximale autorisée est de 0,1 µg/l pour chaque pesticide individuel et de 0,5 µg/l pour l'ensemble des pesticides (43).

2.5 Pesticides et santé humaine

2.5.1 Effets sanitaires hors hémopathies malignes des pesticides

Dès les années 1980, des études épidémiologiques ont alerté sur l'implication possible des pesticides dans plusieurs pathologies chez les personnes exposées professionnellement et leurs familles, ainsi que chez le fœtus et le jeune enfant (7).

Les pesticides ont un effet toxique sur l'organisme du nuisible qu'ils ciblent. Or, les organismes vivants partageant de nombreux processus et mécanismes physiologiques, il est donc pertinent de penser que les pesticides sont toxiques pour l'ensemble des organismes vivants, y compris pour l'Homme (7). Même si les mécanismes physiologiques en jeu chez l'homme ne sont pas précisément connus, le stress oxydant, les dommages à l'ADN, la perturbation de certaines voies de signalisation ou encore l'altération du système immunitaire semblent jouer un rôle (7).

En 2013, à la demande de la DGS, l'INSERM a produit une expertise collective sur les risques sanitaires liés à l'exposition aux pesticides chez l'adulte, le fœtus et l'enfant, basée sur la littérature scientifique (7). Cette expertise a conclu à de nombreuses associations entre l'exposition aux pesticides et la survenue de multiples pathologies cancéreuses et non cancéreuses.

Une synthèse de cette expertise (hors HM) est présentée dans ce chapitre. Les résultats concernant les HM seront présentés dans le chapitre suivant 2.5.2.

2.5.1.1 Effets sanitaires chez l'adulte

- Concernant les **populations exposées professionnellement**, dont sont issus la majorité des résultats de la littérature, le **Tableau 3** présente les principales associations mises en évidence par l'expertise collective de INSERM, selon le niveau de présomption.

• Concernant la **population générale**, des associations ont également été reportées dans la littérature, là encore avec des niveaux de présomption variables :

- entre l'exposition au **chlordecone** et le **cancer de la prostate** (présomption forte, d'après une étude cas-témoins avec caractérisation de l'exposition par des marqueurs biologiques),
- entre l'exposition au **chlordane** et au **DDE** et le **cancer du testicule** (présomption modérée, d'après plusieurs études cas-témoins et une étude de mortalité),
- entre l'exposition à la **dieldrine**, au **bêta-HCH** ou au **chlordane** et le **cancer de la prostate** (preuves insuffisantes, d'après des études cas-témoin ou de cohortes),
- entre l'exposition à la **dieldrine** et la **maladie de Parkinson** (preuves insuffisantes, d'après une étude cas-témoins).

Tableau 3. Pathologies associées à une exposition professionnelle (principalement chez les agriculteurs) aux pesticides, niveau de présomption et classes de pesticides ou substances plus spécifiquement suspectées. D'après l'expertise collective de l'INSERM, 2013.

Pathologie	Présomption (pour une exposition à tous pesticides confondus)	Classes / substances plus spécifiquement suspectées
CANCERS		
Cancer de la prostate	Forte <i>6 méta-analyses et 2 cohortes</i>	- butylate - Si antécédent familial de cancer de la prostate : carbofurane, coumaphos, fonofos, perméthrine et terbufos
Cancer du testicule	Résultats hétérogènes <i>2 méta-analyses et plusieurs cohortes et cas-témoins</i>	Bromure de méthyle (ouvriers en industrie chimique)
Cancers du système nerveux central	Résultats hétérogènes <i>3 méta-analyses et plusieurs cohortes et études transversales</i>	-
Mélanome malin	Résultats hétérogènes <i>2 méta-analyses et plusieurs cohortes et cas-témoins</i>	toxaphène, parathion, carbaryl, manèbe, mancozèbe
PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES		
Maladie de Parkinson	Forte* <i>1 méta-analyse et 2 cohortes</i>	- herbicides, insecticides - paraquat, roténone
Sclérose Latérale Amyotrophique	Résultats hétérogènes <i>2 méta-analyses</i>	-
Maladie d'Alzheimer	Résultats hétérogènes <i>3 cohortes prospectives</i>	-
Troubles anxio-dépressifs	Résultats hétérogènes <i>3 cohortes prospectives</i>	organochlorés (surtout en cas d'intoxications aiguës)
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS / TROUBLES DE LA FERTILITE**		
Atteintes spermatiques +++ Infertilité Élévation du délai nécessaire pour concevoir	Modérée <i>nombreuses études transversales</i>	- organophosphorés, pyréthrinoïdes - chlordécone, p,p'-DDE, association malathion-paraquat, fenvalérate, dibromure d'éthylène, carbaryl, DBCP***

*concerne également l'exposition non professionnelle, **principalement explorés chez l'homme, ***lien de causalité établi

2.5.1.2 Effets sanitaires chez l'enfant

Les études menées chez l'enfant s'intéressent principalement à son exposition indirecte *via* l'exposition parentale, professionnelle ou domestique, pendant la grossesse ou la petite enfance, ou à son exposition directe domestique. Selon l'expertise collective de l'INSERM, il existe une présomption forte d'un lien entre le risque de tumeurs cérébrales et l'exposition maternelle et paternelle professionnelle à tous pesticides confondus, principalement au cours de la grossesse et principalement pour les tumeurs astrogliales, d'après une méta-analyse. À

noter qu'une revue de la littérature des études épidémiologiques non mentionnée par l'INSERM a également reporté un lien avec les neuroblastomes, les tumeurs de Wilms et les sarcomes d'Ewing (46).

2.5.1.3 Effets sanitaires chez le fœtus

L'expertise collective de l'INSERM a mis en évidence une association entre l'exposition maternelle pendant la grossesse aux pesticides et des malformations congénitales, des troubles neuro-développementaux, le retard de croissance in utero et la mort fœtale in utero, avec des niveaux de présomption variables.

- **Malformations congénitales**

Concernant l'exposition maternelle professionnelle à tous pesticides confondus, il existe une présomption forte d'un lien avec le risque de malformations congénitales (cardiaques, du tube neural, hypospadias), d'après une méta-analyse. Les triazines et les phénoxy-herbicides sont particulièrement suspectés mais les résultats des études sont hétérogènes.

Concernant l'exposition maternelle domestique et/ou environnementale résidentielle à tous pesticides confondus, il existe une présomption modérée d'un lien avec le risque de malformations congénitales, d'après plusieurs cohortes et cas-témoins.

- **Troubles neuro développementaux**

Concernant l'exposition maternelle professionnelle à tous pesticides confondus, les résultats sont hétérogènes quant à l'existence d'un lien avec les troubles neuro développementaux du fœtus (motricité fine, acuité visuelle, mémoire récente) d'après plusieurs cohortes et cas-témoins. En revanche, il existe une présomption forte d'un lien avec l'exposition aux organophosphorés, d'après plusieurs cohortes, et une présomption modérée d'un lien avec l'exposition au chlordécone, au chlorpyrifos, au malathion, au méthyl-parathion et au propoxur, d'après une cohorte ou deux cas-témoins à chaque fois. Un lien avec l'exposition au DDE est également suspecté, d'après une cohorte rétrospective.

- **Retard de croissance in utero**

Il existe une présomption forte pour l'exposition maternelle au p,p'-DDE et une présomption modérée pour l'exposition maternelle aux triazines, au HCB et au propoxur.

- **Mort foetale in utéro**

Il existe une présomption modérée d'un lien avec l'exposition maternelle professionnelle à tous pesticides sans distinction, d'après plusieurs cohortes et cas-témoins. Les triazines, les carbamates/thiocarbamates et le glyphosate sont particulièrement suspectés mais les résultats sont hétérogènes, d'après une cohorte rétrospective.

2.5.2 Pesticides et hémopathies malignes : mise à jour de l'expertise collective de l'INSERM de 2013

Dans le cadre de ce travail de thèse, une revue de la littérature publiée depuis 2013 a été effectuée, afin de mettre à jour l'expertise collective INSERM concernant les liens entre les pesticides et les HM.

2.5.2.1 Pesticides et hémopathies malignes de l'adulte

L'expertise collective de l'INSERM de 2013 constatait de nombreuses associations entre pesticides et HM de l'adulte, principalement dans le cadre d'une exposition professionnelle (7). Depuis 2013, 49 nouvelles études ont été publiées, dont 12 revues de la littérature et/ou méta-analyses.

★ **Lymphome Non Hodgkinien**

1) Tous pesticides confondus

L'expertise collective de l'INSERM faisait état en 2013 d'une présomption très forte d'un lien entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de LNH chez les professionnels (agriculteurs, applicateurs et/ou ouvriers en industrie de production), d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective.

Depuis 2013, 2 études cas-témoins ont reporté un lien entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de LNH chez des agriculteurs (47,48). Une troisième étude cas-témoins a reporté une augmentation du risque de LDGCB chez les agriculteurs par rapport au reste de la population (49).

2) Pesticides individuels et familles de pesticides

L'expertise collective de l'INSERM de 2013 avait identifié plusieurs pesticides et familles de pesticides plus spécifiquement associés au risque de LNH chez les professionnels (très majoritairement des agriculteurs), qui sont présentés dans le **Tableau 4** selon le niveau de présomption.

Depuis 2013, de nouvelles études ont reporté des associations positives significatives avec ces mêmes pesticides ou familles de pesticides. Ces nouvelles études sont présentées également dans le **Tableau 4**. De plus, des associations positives significatives avec de nouveaux pesticides et familles de pesticides ont été reportées, qui sont présentées dans le **Tableau 5**.

Tableau 4. Pesticides et familles de pesticides identifiés par l'expertise collective de l'INSERM de 2013 comme positivement associés au risque de LNH en cas d'exposition professionnelle, niveau de présomption en 2013 et nouvelles études positives publiées depuis 2013.

Pesticides et familles de pesticides identifiés en 2013	Niveau de présomption en 2013	Nouvelles études reportant une association positive significative depuis 2013
DDT	FORTE <i>7 méta-analyses et 1 cohorte prospective</i>	1 cohorte (50) - relation dose-effet - en particulier pour le lymphome de la zone marginale
Lindane		1 méta-analyse (51) 1 cohorte (50) - relation dose-effet - en particulier pour le lymphome folliculaire
2,4-D	MODEREE <i>soit plusieurs cohortes, soit ≥ 1 cohorte et 2 cas-témoins, soit ≥ 2 cas-témoins</i>	1 méta-analyse (52) 1 méta-analyse (tous phénoxy-herbicides) (51) - en particulier pour le lymphome B et le LBDGC 1 cohorte (tous phénoxy-herbicides) (53)
Glyphosate		2 méta-analyses (51,54) - en particulier pour le lymphome B (51) 1 analyse poolée de 3 cohortes (55) - en particulier pour le LBDGC
Famille des triazines		-
Aldrine	SUSPICION <i>1 étude cas-témoins</i>	-
Atrazine		-
Chlordane		-
Malathion associé au 2,4-D, au mecoprop ou au glyphosate		1 méta-analyse (malathion seul) (51)
Mecoprop		-

Tableau 5. Nouveaux pesticides et familles de pesticides identifiés comme positivement associés au risque de LNH chez l'adulte dans la littérature scientifique depuis 2013.

Famille	Pesticides	Type d'exposition	Études
Carbamates	Tous	Professionnelle (agriculteurs)	1 méta-analyse (51)
	Carbaryl		
	Carbofurane		
Organochlorés	Terbufos + malathion + dianizon	Professionnelle ou domestique	1 méta-analyse (56)
	Dianizon*		
	Terbufos**	Professionnelle (agriculteurs)	1 cohorte (50)
	Pentachlorophenol	Professionnelle	1 méta-analyse (57)
	Phtalamides	Captafol***	Professionnelle
Insecticides****	Tous	Professionnelle ou domestique	1 cohorte (121)

* en particulier pour le lymphome folliculaire, ** en particulier pour le lymphome de la zone marginale, *** en particulier pour le LBDGC, **** seulement pour le LBDGC chez les femmes <65 ans

★ Leucémie

1) Tous pesticides confondus

L'expertise collective de l'INSERM faisait état en 2013 d'une présomption modérée d'un lien entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de leucémies (tous types) chez les professionnels (agriculteurs, applicateurs et/ou ouvriers en industrie de production), d'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective.

Depuis 2013, aucune nouvelle étude n'a reporté d'association positive significative entre tous pesticides confondus et le risque de leucémie chez des professionnels.

2) Pesticides individuels et familles de pesticides

L'expertise collective de l'INSERM n'avait identifié en 2013 aucun pesticide ni famille de pesticides particuliers comme associés au risque de leucémie.

Depuis 2013, différentes associations positives significatives, avec le risque de LLC / lymphome lymphocytaire principalement, ont été reportées dans la littérature et sont présentées dans le **Tableau 6**.

Tableau 6. Pesticides et familles de pesticides identifiés comme associés au risque de leucémie de l'adulte dans la littérature depuis 2013.

Famille	Pesticides	Type de leucémie	Type d'exposition	Etudes
<u>Pyréthroïdes</u>	Deltaméthrine	LLC / lymphome lymphocytaire	Professionnelle ou domestique	1 analyse poolée de 3 cohortes (55)
<u>Organophosphorés</u>	Tous			1 cas-témoins (59)
<u>Insecticides*</u>	Tous			1 cohorte (58)
<u>Organochlorés</u>	DDT			1 cohorte (50)
	Terbufos		1 cohorte (50)	
	Pentachlorophenol	Tous types	Professionnelle	1 méta-analyse (57)

*chez les femmes uniquement

★ Myélome Multiple

1) Tous pesticides confondus

L'expertise collective de l'INSERM faisait état en 2013 d'une présomption forte d'un lien entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de MM chez les professionnels (agriculteurs et/ou applicateurs), d'après les résultats de 6 méta-analyses et 2 cohortes prospectives.

Depuis 2013, une étude cas-témoins a reporté un risque plus élevé de MM chez les agriculteurs par rapport à la population générale (49).

2) Pesticides individuels et familles de pesticides

L'expertise collective de l'INSERM n'avait identifié en 2013 aucun pesticide ni famille de pesticides particuliers comme associés au risque de MM.

Depuis 2013, différentes associations positives significatives ont été reportées dans la littérature, elles sont présentées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7. Pesticides et familles de pesticides identifiés comme associés au myélome multiple dans la littérature scientifique depuis 2013.

Famille physico-chimique	Pesticides	Type d'exposition	Etudes
<u>Carbamates</u>	<u>Carbaryl</u>	Professionnelle (agriculteurs)	1 cas-témoins (60)
	<u>Captan</u>		1 analyse poolée (61)
<u>Phénoxy-herbicides</u>	<u>Tous</u>		1 cas-témoins (60)
	<u>Mecoprop</u>		
<u>Organochlorés</u>	<u>DDT</u>		1 analyse poolée (61)
	<u>≥ 3 substances</u>		1 cas-témoins (60)
<u>Triazines</u>	<u>Perméthrine</u>	1 cohorte (50)	

★ Lymphome de Hodgkin

1) Tous pesticides confondus

L'expertise collective de l'INSERM faisait état en 2013 de résultats hétérogènes quant à l'existence d'un lien entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de LH chez les professionnels (secteur agricole), d'après les résultats de 4 méta-analyses et d'une cohorte prospective.

2) Pesticides individuels et familles de pesticides

L'expertise collective de l'INSERM n'avait identifié en 2013 aucun pesticide ni famille de pesticides en particulier comme associés au risque de LH.

Depuis 2013, des études cas-témoins ont reporté une association positive significative entre le risque de LH et l'exposition professionnelle ou domestique au chlorpyrifos chez les hommes (62), ainsi que l'exposition professionnelle à plusieurs insecticides ou fongicides, ou encore à plusieurs pesticides parmi ceux reconnus comme cancérogènes pour l'homme (63).

2.5.2.2 Pesticides et hémopathies malignes chez l'enfant

Les études concernent principalement des expositions parentales, professionnelles et/ou domestiques, ou des expositions domestiques de l'enfant.

★ Leucémies

- Concernant l'exposition parentale, l'expertise collective de l'INSERM de 2013 faisait état d'une présomption forte d'une association entre l'exposition maternelle lors de la grossesse à tous pesticides confondus et le risque de leucémie de l'enfant, d'après les résultats de 4 méta-analyses.

Depuis 2013, cette précédente association a de nouveau été reportée, par une méta-analyse (64) et une étude poolée (65). Une augmentation significative du risque de leucémie de l'enfant a également été reportée en cas d'exposition paternelle lors de la grossesse dans une méta-analyse (66), ainsi qu'en cas d'exposition paternelle au moment de la conception dans une étude poolée (65).

- Concernant l'exposition domestique de l'enfant, l'expertise collective de l'INSERM de 2013 faisait état d'une présomption forte d'une association positive entre l'exposition à tous pesticides confondus et le risque de leucémie, d'après 2 méta-analyses. Deux classes de pesticides étaient plus particulièrement suspectées, les insecticides et les herbicides.

Depuis 2013, une méta-analyse a de nouveau reporté une association positive significative avec l'exposition aux insecticides et aux herbicides à l'intérieur de la maison (67).

★ Lymphomes

L'expertise collective de l'INSERM n'aborde pas les lymphomes de l'enfant. Cependant, les associations ci-après ont été reportées dans la littérature :

- Concernant l'exposition parentale, une méta-analyse a reporté une association positive significative entre l'exposition maternelle ou paternelle lors de la grossesse à tous pesticides confondus et le risque de lymphome de l'enfant (66).
- Concernant l'exposition domestique de l'enfant, une méta-analyse a reporté une association positive significative entre l'exposition à tous pesticides confondus et aux insecticides et le risque de lymphome de l'enfant (67).

A noter que la plupart des études incluses dans ces méta-analyses s'intéressaient au LNH de l'enfant. Cependant, une étude cas-témoins et 2 cohortes (incluses dans les méta-analyses) ont reporté une association entre pesticides et LH de l'enfant.

2.6 Classification toxicologique et réglementation des pesticides

Il existe plusieurs classifications toxicologiques des pesticides. La principale est celle du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (2). A l'échelle des États-Unis et européenne, l'EPA (Environment Protection Agency des États-Unis) et l'ECHA (European Chemicals Agency) ont également mis en place des classifications toxicologiques des pesticides afin de réglementer leur mise sur le marché américain et européen respectivement (68,69).

2.6.1 Classification du CIRC

Le CIRC, ou IARC en anglais (International Agency for Research on Cancer), est une agence intergouvernementale indépendante créée en 1965 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des Nations unies (2). Le CIRC produit des monographies évaluant le degré d'évidence du potentiel cancérigène pour l'Homme d'agents environnementaux, réalisées par des groupes d'experts scientifiques ayant passé en revue l'ensemble des études publiées (études

épidémiologiques et essais de cancérogénèse en expérimentation animale). Depuis 1971, le CIRC s'est intéressé à plus de 1000 agents, dont certains pesticides, qu'il a classés selon 5 groupes : 1, 2A, 2B, 3 et 4. Le **Tableau 8** présente la classification de l'ensemble des pesticides ayant été évalués par le CIRC, toutes localisations cancéreuses confondues.

Tableau 8. Pesticides évalués par le CIRC.

Classification	Niveau de preuve	Pesticides
Groupe 1 Cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves suffisantes chez l'Homme</i>	arsenic, lindane*, oxyde d'éthylène, pentachlorophenol*
Groupe 2A Probablement cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves limitées chez l'Homme et suffisantes chez l'animal</i>	aldrine, captafol, diazinon*, dibromure d'éthylène, DDT*, dieldrine, glyphosate*, malathion*
Groupe 2B Possiblement cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves limitées chez l'Homme et insuffisantes chez l'animal / Preuves inadéquates chez l'Homme et suffisantes chez l'animal</i>	DBCP, chlordecone, (poly)chlorophenols (2-4-6 TCP, etc), chlorophenoxy herbicides (2,4-D, 2,4,5-TP, MCPA, mercoprop, etc), chlorothalonil, dichlorvos, heptachlore, hexachlorobenzène (HCB), mirex, nitrofène, parathion, sulfalate, tetrachlorvinphos, toxaphène
Groupe 3 Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme	<i>Preuves inadéquates chez l'Homme et limitées ou inadéquates chez l'animal</i>	aldicarbe, atrazine, bromure de méthyle, captan, carbaryl, deltaméthrine, diallate, dicofol, endrine, ethyl selenate, fenvelarate, ferbame, manèbe, methoxychlor, perméthrine, simazine, thirame, trichlorfon, trifluraline, zinèbe, zirame
Groupe 4 N'est probablement pas cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves suffisantes d'absence de cancérogénicité chez l'Homme et l'animal</i>	AUCUN

* pesticides reconnus comme spécifiquement associés aux HM

Certains pesticides ont été reconnus comme spécifiquement associés aux HM (**Tableau 8**) :

- Dans le Groupe 1 (agents cancérogènes pour l'homme), le **pentachlorophenol** et le **lindane** ont été reconnus comme induisant des LNH, avec une relation causale établie (3).
- Dans le Groupe 2A (agents probablement cancérogènes pour l'Homme), le DDT, le dianizon, le glyphosate et le malathion ont été reconnus comme associés aux lymphomes (tous types), au LNH et/ou aux leucémies (3).

Le détail des types d'études sur lesquelles s'est basé le CIRC pour ces conclusions est présenté dans le **Tableau 9**.

Tableau 9. Types d'études sur lesquels s'est basé le CIRC pour la reconnaissance de certains pesticides comme cancérogènes certains ou probables pour l'Homme concernant les HM.

Classification	Pesticides	HM	Types d'études
Groupe 1 Cancérogène pour l'Homme	Lindane (70)	LNH <i>Causalité établie</i>	- plusieurs cohortes et cas-témoins - 1 analyse poolée de 3 cas-témoins - 1 méta-analyse <i>principalement chez les professionnels</i>
	Pentachlorophenol (71)		- plusieurs cohortes et cas-témoins <i>chez les professionnels</i>
Groupe 2A Probablement cancérogène pour l'Homme	DDT (71)	Lymphomes (tous types)	- 3 études chez l'animal (résultats hétérogènes chez l'Homme)
	Malathion (72)	LNH	- 1 large cohorte - 1 cas-témoins nichée - 1 analyse poolée de 3 cas-témoins
	Dianizon (72)	LNH	- 2 cas-témoins - 1 analyse poolée - 1 large cohorte
		Leucémies (tous types)	- 1 large cohorte
Glyphosate (72)	LNH	- 2 grandes études cohortes - 2 cas-témoins	

2.6.2 Classifications de l'U.S. EPA et de l'ECHA

Ces classifications reposent également sur une évaluation par un groupe d'experts indépendants, qui se basent sur l'ensemble de la littérature scientifique existante, qu'il s'agisse d'études épidémiologiques, in vitro ou d'essais de cancérogénèse en expérimentation animale (68,69).

- La classification de l'EPA est présentée dans le **Tableau 10**. Elle repose sur 5 groupes globalement comparables à ceux de la classification du CIRC. Pourtant, pour de nombreuses substances, l'évaluation de l'EPA est différente de celle du CIRC (**Tableau 10**). La classification de l'EPA a été mise à jour en 2005. Certaines substances n'ayant pas été réexaminées depuis cette date, elles sont évaluées selon l'ancienne classification établie en 1986 (**Tableau 10**). L'EPA recense des substances non évaluées à ce jour par le CIRC et inversement (**Tableaux 10 et 11**).
- La classification de l'ECHA ne comprend que 3 groupes et concerne les substances ayant un potentiel Cancérogène, Mutagène et toxique pour la Reproduction (CMR) : 1A (preuves

suffisantes chez l'Homme), 1B (preuves suffisantes chez l'animal) et 2 (preuves insuffisantes chez l'Homme ou l'animal).

Tableau 10. Pesticides évalués par l'U.S. EPA et comparaison avec la classification du CIRC.

Classification	Niveau de preuve	Pesticides
A Cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves suffisantes chez l'Homme</i>	AUCUN
B Probablement cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves limitées, insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme et suffisantes chez l'animal</i>	alachlor (hautes doses), captafol, captan (hautes doses, exposition prolongée), <u>carbaryl</u> , <u>chlorothalonil</u> , diclofop-methyl, epoxiconazole, <u>manèbe</u> , mancozèbe, metam sodium, pentachlorophenol , propargite, <u>tetrachlorvinphos</u> , thiodicarbe, <u>trichlorfon (hautes doses)</u>
C Preuves suggestives d'une cancérogénicité pour l'Homme (2005) Possiblement cancérogène pour l'Homme (1986)	<i>Preuves limitées, insuffisantes ou inadéquates chez l'Homme et insuffisantes chez l'animal</i>	acetochlor, bromoxynil, chlorophenols, cyanazine, ferbam, <u>permethrine</u> , <u>dichlorvos</u> , <u>dicofof</u> , lindane , malathion , <i>mecoprop</i> , parathion, tebuconazole, tetramethrine, <u>trifluraline</u> , <u>zirame</u>
D Informations disponibles insuffisantes pour définir la cancérogénicité pour l'Homme (2005) Inclassable au regard de la cancérogénicité pour l'homme (1986)	<i>Preuves inadéquates chez l'Homme et chez l'animal</i>	2,4-D , pinoxaden
E N'est probablement pas cancérogène pour l'Homme	<i>Preuves adéquates de non-cancérogénicité chez l'Homme et chez l'animal</i>	MCPA , aldicarbe , atrazine, bromure de méthyle , butylate, carbofurane, chlorpyrifos, chlorsulfuron, coumaphos, cyproconazole (à faibles doses), deltamethrine, dianizon , dicamba, dismedipham, diquat, endosulfan, EPTC, fenvalerate, fluxapyroxad (à faibles doses), folpet (à faibles doses), fonofos, glyphosate , metconazole, methomyl, paraquat, simazine , terbufos, tetraconazole (à faibles doses), thiram

en gras = potentiel cancérogène évalué inférieur par rapport à l'évaluation du CIRC

souligné = potentiel cancérogène évalué supérieur par rapport à l'évaluation du CIRC

en italique = potentiel cancérogène évalué équivalent par rapport à l'évaluation du CIRC

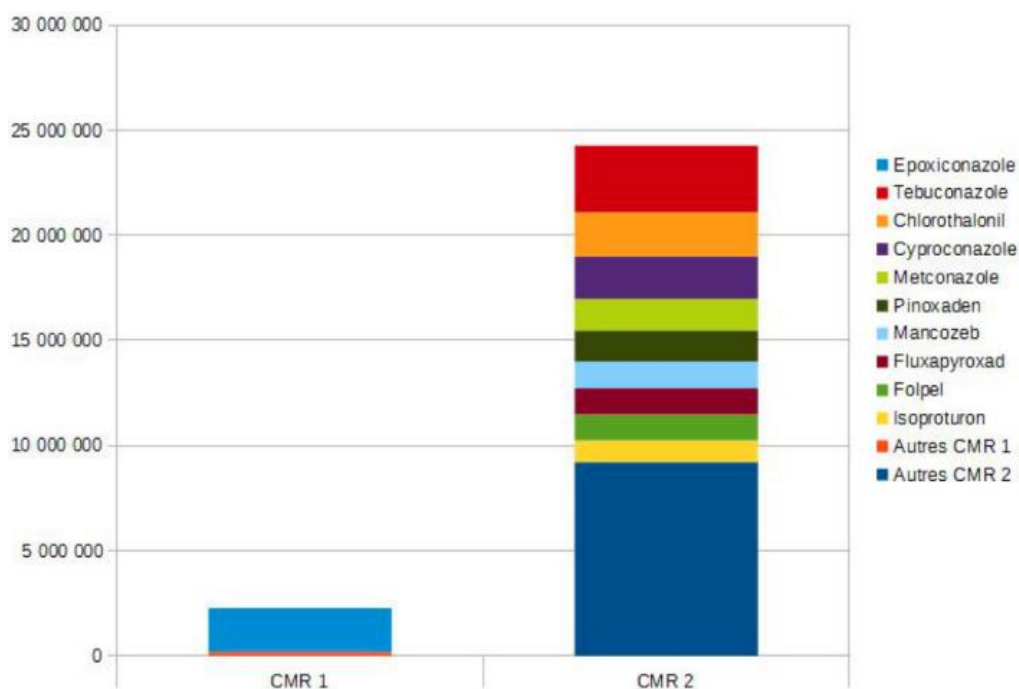
normal = non-évalué par le CIRC

2.6.3 Règlementation et contrôle des pesticides

En Europe, la mise sur le marché, l'utilisation et le contrôle des produits phytopharmaceutiques sont régis par la directive (CE, Communauté Européenne) n° 1107/2009 entrée en vigueur le 14 juin 2011. Les produits phytopharmaceutiques ne doivent

pas présenter de risque inacceptable pour la santé humaine ou animale ni pour l'environnement. Actuellement, 480 substances actives sont autorisées en Union Européenne pour un emploi comme phytopharmaceutiques (67). En France, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) procède à une évaluation scientifique des risques de tous les produits phytosanitaires avant leur mise sur le marché (73).

Il existe une taxation européenne pour pollution diffuse des phytopharmaceutiques classés CMR1 et CMR2 (1). Les CMR1 représentent 0,6% des substances actives épandues en France en 2016, les CMR2 19%. Les principales substances CMR1 et CMR2 utilisées en France sont présentées dans la **Figure 11** (74).



Source : Ministère de la Transition écologique et solidaire

Figure 11. Substances phytopharmaceutiques CMR1 et CMR2 utilisées en France (en nombre d'hectares traités) en 2016.

En France, quelques actions sont actuellement menées par les ministères de l'Agriculture et de la Transition écologique et solidaire *via* le plan Écophyto 2 dont les objectifs sont de réduire les usages de produits phytopharmaceutiques de 50% d'ici 2025 et de sortir du glyphosate d'ici fin 2020 pour les principaux usages et au plus tard d'ici 2022 pour l'ensemble des usages (75). Par ailleurs, une loi votée en 2014 a interdit à partir du 1^{er} janvier 2022 la

vente de produits phytopharmaceutiques d'origine non naturelle aux particuliers, ainsi que leur détention et utilisation par ces derniers (76).

Quant à la surveillance et l'évaluation des risques, l'ANSES assure la surveillance des résidus de pesticides dans les aliments et l'environnement (73). Elle produit également des avis et rapports d'expertise en réponse à des saisines adressées par les ministères ou les parties prenantes, et parfois même des auto-saisines.

Dans le cadre de cette thèse, un travail de recherche a été effectué pour chacun des pesticides identifiés dans la littérature et/ou évoqués, afin de caractériser la cible principale, la famille physico-chimique, la classification toxicologique par le CIRC et/ou l'EPA le cas échéant et l'approbation ou l'interdiction par l'ANSES à ce jour (**Tableau 11**).

Tableau 11. Liste de l'ensemble des pesticides cités dans cette thèse, avec leur cible principale, leur famille physico-chimique, leur classification toxicologique par le CIRC et l'EPA et l'avis de l'ANSES en 2019.

Pesticide	Cible principale	Famille physico-chimique	Classification du CIRC	Classification de l'U.S. EPA	Approbation de l'ANSES en France (2019)
2,4,6-trichlorophenol (TCP)	Biocide & Fongicide	Organochloré	2B	-	interdit
Acetochlore	Herbicide	Chloroacétanilide	-	C	interdit
Acide 2-méthyl-4-chlorophenoxyacétique (MCPA)	Herbicide	Phénoxy-herbicide	2B	E	autorisé
Acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (2,4-D)	Herbicide	Phénoxy-herbicide	2B	D	autorisé
Acide 2,4,5-trichlorophenoxy acétique (2,4,5-TP)	Herbicide	Phénoxy-herbicide	2B	-	interdit
Alachlore	Herbicide	Chloroacétanilide	-	B*	interdit
Aldicarbe	Insecticide	Carbamate	3	E	interdit
Aldrine	Insecticide	Organochloré	2A	-	interdit
Arsenic	Insecticide	-	1	-	interdit
Atrazine	Herbicide	Triazine	3	E	interdit
Bentazon	Herbicide	Thiadiazine	-	E	autorisé
Bromoxynil	Herbicide	Nitrile	-	C	autorisé
Bromure de méthyle	Fumigant	Hydrocarbures aliphatiques bromés	3	E	interdit
Butylate	Herbicide	Carbamate	-	E	interdit
Captafol	Fongicide	Phtalamide	2A	B	interdit
Captan	Fongicide	Dicarboximide	3	B**	autorisé
Carbaryl	Insecticide	Carbamate	3	B	interdit
Carbofuran	Insecticide	Carbamate	-	E	interdit
Chlordecone	Insecticide	Organochloré	2B	-	interdit
Chlorimuron	Herbicide	Urée	-	E	interdit
(Poly)chlorophénols	Biocide & Fongicide	Organochloré	2B	C	interdit
Chlorothalonil	Fongicide	Organochloré	2B	B	interdit
Chlorpyriphos	Herbicide	Organophosphoré	-	E	autorisé
Chlorsulfuron	Herbicide	Urée	-	E	autorisé
Chlortoluron	Herbicide	Urée	-	-	interdit
Coumaphos	Insecticide	Organophosphoré	-	E	interdit
Cyanazine	Herbicide	Triazine	-	C	interdit
Cyproconazole	Fongicide	Triazole	-	E***	autorisé
Deltamethrine	Insecticide	Pyrétrinoïdes	3	E	autorisé
Desmedipham	Herbicide	Carbamate	-	E	autorisé
Diallate	Herbicide	Carbamate	3	-	interdit
Dianizon	Insecticide	Organophosphoré	2A	E	interdit
Dibromochloropropane (DBCP)	Fumigants	Hydrocarbures aliphatiques bromés	2B	-	interdit
Dibromure d'éthylène	Fumigants	Hydrocarbures aliphatiques bromés	2A	-	interdit
Dicamba	Herbicide	Organochloré	-	E	autorisé

Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)	Insecticide	Organochloré	2A	-	interdit
Dichlorodiphényltrichloroéthylène (DDE)	Insecticide	Organochloré	-	-	interdit
Dichlorvos	Herbicide	Organophosphoré	2B	C	interdit
Diclofop-methyl	Herbicide	Phénoxy-herbicide	-	B	autorisé
Dicofol	Acaricide	Organochloré	3	C	interdit
Dieldrine	Insecticide	Organochloré	2A	-	interdit
Diquat	Herbicide	Ammonium quaternaire	-	E	autorisé
Endrine	Insecticide	Organochloré	3	-	interdit
Endosulfan	Insecticide	Organochloré	-	E	interdit
Epoxiconazole	Fongicide	Triazole	-	B	autorisé
Ethyl dipropylthiocarbamate (EPTC)	Herbicide	Carbamate	-	E	interdit
Ethyl selenate	Fongicide	Carbamate	3	-	interdit
Fluxapyroxad	Fongicide	Pyrazole	-	E***	autorisé
Fenvalérate	Insecticide	Pyrétrinoïdes	3	E	interdit
Ferbam	Fongicide	Carbamate	3	C	interdit
Folpet/folpel	Biocide & Fongicide	Organochloré	-	E***	autorisé
Fonofos	Insecticide	Organophosphoré	-	E	interdit
Glyphosate	Herbicide	Organophosphoré	2A	E	autorisé
Heptachlore	Insecticide	Organochloré	2B	-	interdit
Hexachlorobenzène (HCB)	Fongicide	Organochloré	2B	-	interdit
Imazethapyr	Herbicide	Pyridines	-	E	interdit
Isoproturon	Herbicide	Urée	-	-	interdit
Lindane	Insecticide	Organochloré	1	C	interdit
Linuron	Herbicide	Urée	-	C	interdit
Malathion	Insecticide	Organophosphoré	2A	C	autorisé
Mancozèbe	Fongicide	Carbamate	-	B	autorisé
Manèbe	Fongicide	Carbamate	3	B	autorisé
Mecoprop	Herbicide	Phénoxy-herbicide	2B	C	interdit
Methabenzthiazuron	Herbicide	Urée	-	-	interdit
Métam-sodium	Fongicide	Carbamate	-	B	interdit
Metamitron	Herbicide	Triazine	-	-	autorisé
Metconazole	Fongicide	Triazole	-	E	autorisé
Métholachlore	Herbicide	Chloroacétanilide	-	-	interdit
Méthomyl	Insecticide	Carbamate	-	E	autorisé
Méthoxychlor	Insecticide	Organochloré	3	-	interdit
Mirex	Insecticide	Organochloré	2B	-	interdit
Nicosulfuron	Herbicide	Urée	-	E	autorisé
Nitrofène	Herbicide	Diphényles-éthers	2B	-	interdit
Oxyde d'éthylène	Fumigant	-	1	-	Interdit
Paraquat	Herbicide	Ammonium quaternaire	-	E	interdit
Parathion	Insecticide	Organophosphoré	2B	C	interdit
Pendimethaline	Herbicide	Dinitroaniline	-	C	autorisé

Pentachlorophénol	Biocide	Organochloré	1	B	interdit
Permethrine	Insecticide	Pyréthroïde	3	C	interdit
Phenmedipham	Herbicide	Carbamate	-	-	autorisé
Pinoxaden	Herbicide	Phénylpyrazoline	-	D	autorisé
Propargite	Acaricide	Sulfone sulfonate	-	B	interdit
Propiconazole	Fongicide	Triazole	-	C	autorisé
Propoxur	Insecticide	Carbamate	-	-	interdit
Simazine	Herbicide	Triazine	3	E	interdit
Sulfallate	Herbicide	Carbamate	2B	-	interdit
Tebuconazole	Fongicide	Triazole	-	C	autorisé
Terbufos	Insecticide	Organophosphoré	-	E	interdit
Tetrachlorvinphos	Insecticide	Organophosphoré	2B	B	interdit
Tetraconazole	Fongicide	Triazole	-	E	autorisé
Tetramethrine	Insecticide	Pyréthroïde	-	C	interdit
Thiodicarbe	Insecticide	Carbamate	-	B	interdit
Thirame	Fongicide	Carbamate	3	E	autorisé
Toxaphène	Herbicide	Organochloré	2B	-	interdit
Trichlorfon	Insecticide	Organophosphoré	3	B*	interdit
Triphenyltin hydroxide (TPTH)	Fongicide	Organotine	-	B	interdit
Trifluraline	Herbicide	Dinitroaniline	3	C	interdit
Triflusaluron	Herbicide	Urées	-	C	autorisé
Zinèbe	Fongicide	Carbamate	3	-	interdit
Zirame	Fongicide	Carbamate	3	C	autorisé

* à hautes doses, ** à hautes doses ou en cas d'exposition prolongée, *** à faibles doses

3 Objectif général

Il existe une forte présomption d'un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque d'HM, basée sur les monographies du CIRC et les résultats d'études épidémiologiques, menées principalement chez des professionnels (7,77).

Cependant, la population générale est exposée aux pesticides d'origine agricole à faibles doses mais de façon répétée, car ces pesticides contaminent l'environnement (78). Cette exposition est difficile à mesurer et il n'existe pas de méthode de référence ayant fait ses preuves.

Le lien entre l'exposition des populations riveraines aux pesticides agricoles et le risque d'HM n'a été que peu étudié dans la littérature scientifique. Aucune étude menée en France n'a encore été publiée à ce sujet. Pour la première fois, une étude écologique pilote s'intéressant spécifiquement à cette question (HEMO-PHYTO) est actuellement menée en Gironde. Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre cette étude.

L'objectif de ce travail était d'effectuer une revue systématique de la littérature existante documentant le lien entre l'exposition environnementale passive résidentielle aux pesticides agricoles et le risque d'HM dans la population générale, afin de faire un état des lieux des connaissances concernant les méthodes d'évaluation de l'exposition utilisées et les résultats obtenus.

4 Environmental residential exposure to agricultural pesticides and haematological malignancies in the general population : a systematic review

4.1 Introduction

Since the end of the second world war, due to the agricultural intensification, pesticides have been widespread used worldwide, especially in developed countries (5). Some pesticides are classified as carcinogenic or potentially carcinogenic to humans by the International Agency for Research on Cancer (IARC) (79) and/or by the Environmental Protection Agency (EPA) of USA (80), based on studies conducted in workers, for following cancer sites: testis, prostate, liver and bile ducts, breast, lung and Haematological Malignancies (HM) (3).

HM refer to cancers of the blood or lymph system, whose main subtypes are Hodgkin Lymphoma (HL), Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), Multiple Myeloma (MM), Acute Lymphoid or Myeloid Leukemia (ALL or AML) and Chronic Lymphoid or Myeloid Leukemia (CLL or CML). Incidence of HM has been constantly increasing since the 1970s, particularly in rural areas of developed countries and in all age groups (81–83). Only a part of this increase is explained by the population trends and by the improvements in clinical practices and cancer case registrations, what suggests that modifications of our environment may play a role (84).

In the literature, pesticides have been related to HM mostly in case of occupational, household or parental exposure. Only a limited number of articles addressed the potential association between HM and environmental exposure to pesticides among non-farmer residents living near treated fields. To our knowledge, neither review nor meta-analysis has been published to date on that question. Assessing this specific exposure and identifying its effects on the populations is actually challenging, and exposure assessment methods are highly various in the literature (85).

Our objectives were to review and describe all published studies investigating the association between HM and environmental residential exposure to agricultural pesticides, considered directly or using proxy indicators, in the general population, as well as to evaluate relevance of those studies and to draw a conclusion.

4.2 Methods

We followed PRISMA statements for systematic reviews during the entire review process (86).

Search strategy

We searched in PubMed and Scopus databases all relevant studies published prior to July 2019 providing information on the potential association between residential exposure to agricultural pesticides and HM in the general population. The search algorithm is presented in Table 1. We excluded from the search as many publications on occupational exposure as possible, as well as those on war veterans or conducted in vitro. We could not exclude household, food and parental exposure from the search without the risk of excluding some relevant studies. Additionally, we only kept studies written in English and conducted in humans.

Study eligibility criteria and study selection

Our study selection criteria are listed in Table 1. We only selected original epidemiological studies addressing the link between HM risk and exposure to agricultural pesticides or crop fields, based on residential address, among the general non-farmers' population. A first screening identified potentially pertinent articles on the basis of their titles. A second screening selected articles with relevant abstracts, which were then full text reviewed. Articles deemed relevant after full text review were then included. We checked references of each included article.

Table 1. Search algorithm and study selection criteria

Search algorithm	Study selection criteria
(pesticide OR crop) AND (leukemia OR myeloma OR lymphoma OR lymphoproliferative OR “hematological malignancies” OR “childhood cancer” OR “childhood cancers”) AND (residen* OR geographic* OR environment* OR population*) NOT (farm* OR worker* OR “in vitro” OR veterans)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Studying the link between exposure to pesticides or crops and risk of HM as primary objective 2. Incidence or mortality of one or several HM as outcome 3. General population of non-farmers children, adults or both children and adults 4. Subject inclusion based on residential address 5. Assessment of exposure to one or several agricultural pesticides used or crops located around the home 6. Association estimate in terms of Odds Ratio (OR), Relative Risk (RR), mortality rate ratio, incidence rate ratio or correlation 7. Epidemiological study with ecological, case-control or cohort design 8. Original study that published the data
Filters:	
- English language	
- Study conducted in humans	

Data extraction

We used the STROBE checklists to conduct data extraction and synthesis (87). For each publication, we abstracted the following information: first author’s name, year of publication, population characteristics, geographical area of the studied population, considered pesticides and/or pesticide groups or crop types, exposure assessment approach, geographical subdivision for exposure assessment, HM subtype(s), outcome (incidence or mortality), number of included subjects, inclusion criteria, adjustment factors, statistical procedure and reported associations between HM and pesticides or crop types. When associations were reported between HM and some crop types, we took note of the pesticides mentioned to be used on such crops when indicated in the publication.

Study relevance assessment

In order to be able to make comparisons across studies and to identify which studies were the most likely to answer the question raised, we decided to evaluate the relevance of each included study. We built a scoring scale, which included 5 items and resulted in a range of 0 to 10 points, more points indicating higher relevance. The scale is summarized in Table 2.

Item 1) concerned the geographical subdivision of the study area. Considering small units reduces misclassification (88–90). We considered counties, municipalities, census block-groups and other *ad hoc* comparable subdivisions as small units, while we considered provinces, states, regions and micro-regions as large units. Assessing exposure within a radius buffer around subject's residence is even more specific. According to pesticide drift studies exposure is likely to occur within a radius buffer between 500 meter and 1 kilometer (91–93). Item 2) evaluated the method for assessment of exposure level. Exposure can be either directly or indirectly assessed, without a proven superiority of one option over the other (93). Direct assessment consists in biological and/or environmental sampling, only of non-persistent pesticides in our review. In case of a direct assessment, it is more relevant to perform repeated measurements and of different nature. In case of an indirect assessment, the most specific strategy is to use a dispersion model previously validated against direct measurement. In second position are estimates based on detailed Pesticide-Use Reports, and, in third position, densities by crop types (93). Other indirect exposure assessment indicators, for instance those based on pesticide sales or total agricultural land density, are deemed to be poor indicators, since they only allow assessment of exposure to all pesticides without distinction. Items 3) evaluated the quality and the exhaustiveness of the outcome collection process. Considering incidence rather than mortality is more relevant (94), as well as collecting data from registries rather than from other sources such as hospitals or health departments (94). Item 4) evaluated the calendar period of exposure. It is natural that the considered exposure period should precede (or eventually overlap with) diagnosis or death for all subjects. On the contrary, studies in which exposure period came after diagnosis or death for all subjects or for a part of the subjects were deemed as less relevant. Item 5) evaluated the statistical procedure. Using a regression model is more precise than using other methods such as correlation. Considering ecological studies, those that performed direct or indirect standardization were deemed more relevant than those that did not.

Plausibility of carcinogenic potential

For each individual pesticide or pesticide group significantly positively associated with HM in the reviewed studies, we searched if this(these) pesticide(s) was(were) assessed by the IARC and/or by the EPA (for any cancer site). The aim of this process was to determine if the associations found were analogous to the associations reported in occupational exposure studies, or if, on the contrary, new issues were raised.

Table 2. Study relevance scoring scale

Items	Points /10
1) Geographical subdivision	/2
Radius buffer \leq 1 km	2
Small units or radius buffer \geq 1 km	1
Large units	0
2) Exposure assessment	/3
- <i>If direct</i>	
Both environmental and biological samplings	3
Repeated environmental or biological samplings	2
One-off environmental or biological sampling	1
- <i>If indirect</i>	
Validated dispersion model	3
Detailed Pesticide-Use Reports	2
Crop type densities	1
Other	0
3) Outcome	/2
Data	
Incidence	1
Mortality	0
Collection	
Registries	1
Other sources	0
4) Exposure period	/1
Preceded or overlapped with outcome for all subjects	1
Came after outcome for at least a part of the subjects	0
5) Statistical procedure	/2
- <i>If ecological study</i>	
Regression model	1
No regression model	0
Standardization	1
No standardization	0
- <i>If case-control or cohort study</i>	
Regression model	2
No regression model	0

4.3 Results

Study selection

The flow diagram is presented in Figure 1. We identified a total of 358 articles published since January 1970, of which we excluded 96 reviews and/or meta-analysis. Among the 262 remaining articles, we first selected 83 publications through title assessment and, in a second step, we selected 48 publications through abstract assessment. Most of the excluded articles considered another source of exposure (mostly occupational, household or parental exposures). Some excluded articles appraised geographical variation of incidence or mortality of HM and supposed these observations to be etiologically linked with agricultural pesticide applications, but without any assessment of exposure. Some other excluded articles reported investigations of clusters of cases. Three articles were not available and thus excluded.

Of the 48 publications with relevant title and abstract, which we full text reviewed, 27 were finally not retained. Details of reasons for exclusion are presented in Figure 1. In particular, we excluded 16 studies addressing exposure to persistent environmental contaminants (polychlorinated biphenyls and organochlorine insecticides, especially DDT) detected in biological monitoring, house dust or water, but without further referring to the crops located around the home or to the pesticides used around the home.

Of the 21 retained publications after full text review, 2 articles reported duplicate results from the same study (95,96). We only kept the most recent, which was the most detailed. Finally, 20 publications were thus included.

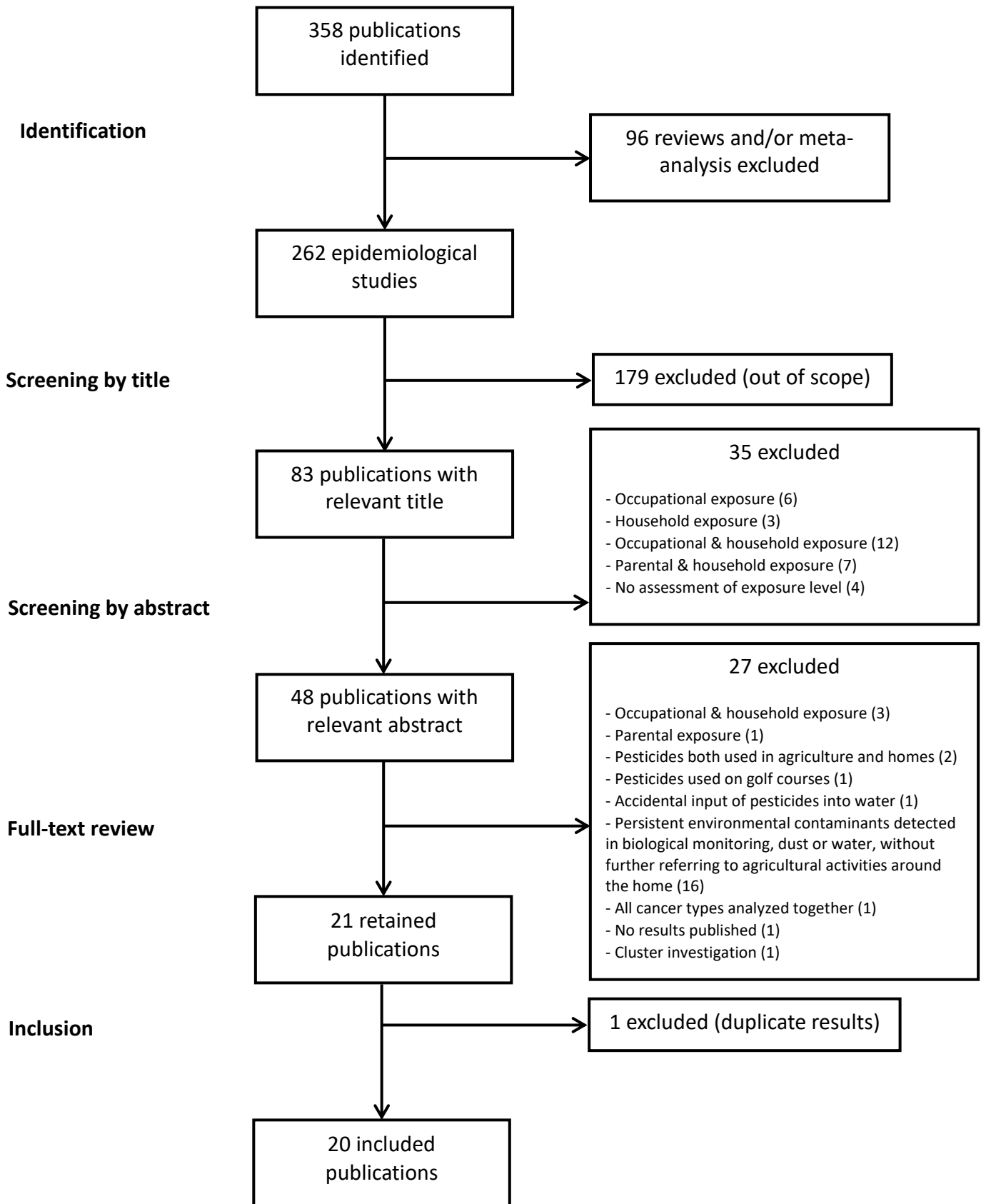


Figure 1. Flow diagram of study selection process.

General characteristics of included studies

Of the 20 included publications, the majority (11 studies) had an ecological design (Table 3). The others had a case control (8 studies) or cohort (1 study) design (Table 4). Only 3 studies were published prior to 2005 (95,97,98). The majority of the studies were conducted in USA (97–108). The others were conducted in northern Italy (95,109,110), Spain (111,112), Brazil (113,114) and Turkey (115).

More than half of the studies were exclusively conducted in children (99–109,111), what represents 4 out of 11 ecological studies and 7 out of 8 case-control studies. The cohort study was conducted in children. Most of these children studies considered subjects <15 years. The remaining studies were conducted either in adults (95,113,114) or in both children and adults (97,98,110,112,115).

Exposure assessment

A majority of the ecological studies considered small geographical units, as defined in the Methods Section (95,97–102,110). The others considered large geographical units. Regarding case-control studies, exposure was assessed within a radius buffer around residence, ranging from 100 meters to 1 kilometer, in 5 of them (103–105,109,111). An additional study considered 2-km radius buffers around wellsites, but did not specify if exposure was assessed for all included subjects (106). In the remaining case-control studies, small geographical units were considered (107,108,112).

Only one ecological study and one case-control study performed direct exposure assessment, by measuring concentration of herbicides in water and soil in northern Italy (95) and in groundwater wells in Maryland (106). A very large majority of the studies performed thus indirect exposure assessment. Assessed exposure was either exposure to pesticides (individual pesticides, pesticide groups or all pesticides without distinction) or exposure to crops (specific crop types or total cropland). No study used a dispersion model. Two ecological studies and 2 case-control studies used detailed California's Pesticide Use Report (PUR) data. Three of them assessed over 850 pesticides categorized into 4 chemical and 4 toxicological classes, as well as the top 7 ranked individual pesticides in terms of use density (99,100,103), and the remaining one assessed 118 pesticides individually and categorized into 5 classes of target pest use, 12 chemical classes and 7 toxicological classes (104). An

additional study used little detailed PUR data in northern Italy and assessed 13 herbicides (110). Two ecological studies considered per capita pesticide sales in Brazil (113,114) and another considered annual amount of agricultural pesticides used according to governmental data in Turkey (115). A case-control study used an *ad hoc* index based on both intensive agriculture acreage and per capita pesticide sales in Andalusia (112). Eight studies considered Densities by crop types, including 3 ecological studies conducted in Midwestern states and another conducted in 25 states of the USA (97,98,101,102), and 5 case-control studies conducted in Texas (105,107,108), northern Italy (109) and Spain (111).

Exposure period preceded or overlapped with outcome for all subjects in only 6 ecological studies (95,101,110,113–115) and 4 case-control studies (103,104,107,108). In some children case-control studies, exposure was assessed during in utero period (103) or perinatal period (104,105,107,108), based on maternal residential address at birth. The study of Rull et al. also estimated cumulative lifetime exposure-level based on residential history (104).

Outcome

Most of the ecological studies, including all children studies (95,97,99–102,110,115), and all case-control studies relied on incidence data, which came from population-based cancer registries most of the times. The other data sources were health departments (112) or hospital records (95,104,110). In the 2 ecological studies relying on mortality, data came from national databases (95,110).

Most of the studies investigated leukemia, including 7 ecological studies and all case-control studies. NHL was investigated in 9 ecological studies (95,97,98,100,102,110,113–115) and 5 case-control studies (105–107,111,112), HL in 4 ecological studies (97,98,100,102) and 5 case-control studies (105,107,108,111,112) and MM in 3 ecological studies (97,98,114) and one case-control study (112).

Statistical procedure

Statistical procedure depended on study design. Case-control studies provided effect estimates in Odds Ratios (OR). Ecological studies provided effect estimates in Relative Risks (RR) (99–101,113), age-Standardized incidence or mortality Rate Ratios (SRR) (95,97,98,113,114) or OR (102) and/or presented correlation coefficients (97,110,113–115).

Conflicts of interest

Authors declared no conflict of interest and/or no funding support from pesticide companies, except for 3 publications in which nothing was specified (97,98,115). All selected publications were written by academic or hospital-based researchers, sometimes with the help of members of nonprofit help organizations dedicated to public health, and all these studies were funded by governmental or academic grants.

Study relevance appraisal

Study relevance scores assessed according to our scale (see Methods) are reported in Table 3 (ecological studies) and Table 4 (case-control and cohort studies). Studies conducted exclusively in children had overall the highest relevance scores: 6.2 on average (ranging from 3 to 9), while studies concerning both children and adults had the lowest: 3.6 on average (ranging from 2 to 5). Studies conducted exclusively in adults had an average score of 4.0 (ranging from 3 to 6). Regarding study design, case control studies had overall higher relevance scores: 6.4 on average (ranging from 3 to 9), versus 4.7 (ranging from 2 to 7) for ecological studies. The cohort study obtained a score of 7. Regarding exposure assessment, it is noteworthy that the 4 studies based on a detailed California's PUR data had the highest scores (from 7 to 9) and were all conducted in children (99,100,103,104), while the 4 studies using annual amount or sales of pesticide obtained scores under 5 and were conducted either in adults or in both children and adults (112–115).

Among the 16 studies reporting statistically significant results, the 7 studies reporting associations between exposure to individual pesticides or pesticide groups and HM had the highest average score: 6.1. The 5 studies reporting a link between exposure to crops and HM had overall good scores: 5.6 on average. On the contrary, the 4 studies reporting a link between exposure to all pesticides without distinction (total sales or amount used) and HM had the lowest average score: 3.0. Significant and non-significant studies had always similar quality scores for given population, exposure indicator and HM.

Results of the included reviewed studies

Summary characteristics and significant results of each ecological study and case-control study are presented in Tables 5 and 6. All the 11 ecological studies but only 5 out the 8 case-control studies reported statistically significant positive results between HM risk and exposure to pesticides or exposure to crops. The cohort study reported no statistically significant results (Table 4).

Results regarding children

Leukemia was the most studied HM among children (97–109,111). Five studies investigated the link between exposure to pesticides and childhood leukemia, of which 4 reported significant associations. These associations were observed for ALL (103,104) or all leukemias (99,106), with a RR of 1.48 (99) or OR ranging from 1.3 to 4.1 (103,104,106). One of the two ecological studies based on California's PUR data reported a significant association between propargite use on the census block scale and incidence rate of all acute leukemias among children <15 years (99). The second ecological study based on California's PUR dealt with ALL only and reported no significant associations (100). One of the 2 case-control studies based on California's PUR reported significant associations between incidence rate of leukemia among children <5 years and the use of dicofol (for all leukemias), metam sodium (for ALL only), carbamates (for all leukemias) and possible carcinogens (for ALL only) within a half-mile (800 m) buffer during in utero period (103). The second case-control study based on California's PUR data reported a significant association between incidence rate of ALL among children <15 years and lifetime exposure to triazines within a half-mile buffer around residence (104). An additional case-control study reported a significant association between measured concentrations above the reference level of the 4 herbicides atrazine, simazine, alachlor and metachlor in groundwater wells in Maryland and incidence rate of all leukemias among children <18 years living within 2 km around these wells, albeit with a score of 3 (106). Nine studies investigated the link between exposure to crops and childhood leukemia, of which 3 reported significant associations. These associations were observed for ALL (101,102), AML (101,102) or all leukemias (111), with RR ranging from 1.09 to 2.32 (101) and OR from 1.3 to 7.1 (102,111) and relevance scores of 7 or 5. Ecological studies carried out in USA on the county scale identified significant associations between incidence rate of acute leukemia among children <5 years and dry beans (for both ALL and AML), sugar beets (for ALL

only), oats (for AML only) and wheat (for AML only) densities in Midwestern states, with an exposure-response relationship in most of the cases (101), as well as associations between incidence rate of AML among children <15 years and soybeans density $\geq 20\%$ in 25 states (102). The latter study, which included 25 million person-years at risk, also reported a significant association between total crop density $\geq 60\%$ and incidence rate of all leukemias among children aged 1-4 years and of lymphoid leukemias among children aged 10-14 years. Nonetheless, the cohort study and two case control studies, all 3 carried out in Texas and considering perinatal exposure, with similar relevance scores, reported no significant associations between soybeans or wheat density $>20\%$ on the county scale at birth and incidence rate of all leukemias among children ≤ 13 and <15 years respectively, as well as between total crop density within a 1-km buffer around birth residence and incidence rate of all leukemias among children <9 years. A case-control study carried out in Spain identified significant associations between incidence rate of all leukemias among children <15 years and irrigated (including arables) lands, vineyards, heterogeneous crops and total crop densities within a 1-km buffer around residence, with significant trend for each (111). Nonetheless, another case-control study carried out in northern Italy, with the same relevance score, reported no significant associations between incidence rate of all leukemias, ALL or AML among children <15 years and arable lands, orchards, vineyards, vegetables or total crop densities within a 100-m buffer around residence (109).

Childhood HL was investigated in 6 studies (100,102,105,107,108,111). The only study investigating the link between exposure to pesticides and childhood HL, an ecological study based on California's PUR data, reported a significant association between incidence rate of HL among children aged <15 years and the use on the census block scale of possible carcinogens, genotoxics and reprotoxics, with RR ranging from 1.54 to 1.66 (100). Six studies investigated the link between exposure to crops and childhood HL, of which 3 reported significant associations with OR ranging from 1.30 to 2.96 (102,111). The ecological study carried out in 25 states of the USA on the county scale identified significant associations between soybeans density $\geq 20\%$ and incidence rate of HL among children <15 years, and between total crop density $\geq 20\%$ and incidence rate of HL among children aged 10-14 years (with OR increasing from 1.3 when density 20-60% to 2.2 when density $\geq 60\%$) (102). Nonetheless, the cohort study reported no significant association between soybeans density $>20\%$ on the county scale at birth in Texas and incidence rate of HL among children ≤ 13 years

(108), and the two case control studies carried out in Texas as well reported no significant associations between incidence rate of HL and total crop density on the county scale at birth or within a 1-km buffer around residence at birth among children <9 or <15 years respectively (105,107). The case-control study carried out in Spain identified a significant association between irrigated lands and total crop densities within a 1-km buffer around residence and incidence rate of HL among children <15 years, with significant trend for each (111).

Childhood NHL was investigated in 7 studies (98,100,102,105,107,108,111). The 2 studies investigating the association between exposure to pesticides and childhood NHL, which were an ecological study based on California's PUR data and the case-control study based on measured concentrations of 4 herbicides in groundwater wells in Maryland, reported no significant associations (99,106). Of the 5 studies investigating the link between exposure to crops and childhood NHL, 2 reported significant associations, with RR ranging from 1.5 to 2.5 and OR from 2.12 to 7.29 (102,111). The ecological study carried out in 25 states of the USA on the county scale identified significant associations between corn and oats densities $\geq 20\%$ and incidence rate of NHL among children <15 years, as well as between total crop density $\geq 60\%$ and incidence rate of NHL among children aged 10-14 years (102). Nonetheless, the cohort study reported no significant association between corn density >20% on the county scale in Texas at birth and incidence rate of HL among children ≤ 13 years (108). The 2 case control studies carried out in Texas as well reported no significant associations between total crop density on the county scale at birth or within a 1-km buffer around residence at birth and incidence rate of NHL among children <9 or <15 years respectively (105,107). The case-control study carried out in Spain identified significant associations between irrigated lands, heterogeneous crops, fruits and total crop densities within a 1-km radius buffer around residence and incidence rate of NHL among children <15 years, with a significant trend for each (111).

Results regarding adults

Only ecological studies investigated adult HM.

NHL was the most studied HM among adults (95,97,98,113,114). The link between exposure to pesticides and adult NHL was investigated by 3 ecological studies, of which 2 reported significant associations, with RR ranging from 1.09 to 1.25 (113) and SRR from 1.34 to 4.32

(95,113). An association was reported between concentrations of the 2 phenoxy-herbicides 2,4-D and 2,4,5-TP measured in water and soil and incidence rate of NHL among men aged 20-74 years in northern Italy, with a quite good relevance score of 6 (95). In Brazil, a significant excess NHL mortality was related to per capita pesticide sales on the micro-region scale, among both genders and in all age groups from 20 to 69 years, with significant exposure-response relationship (113). Nonetheless, in a previous study, per capita pesticide sales on the region scale was not significantly associated with mortality rate of NHL among men aged 30-69 years (women not studied) (114). The link between adult NHL and exposure to crops was investigated by 2 studies, of which one reported a significant excess NHL mortality among women ≥ 15 years living in county-clusters characterized by wheat, corn and soybeans in Minnesota (98). The other study, conducted in 3 Midwestern states and Montana, with a similar relevance score, reported no association between mortality rate of NHL among adults ≥ 15 years of both genders and wheat density on the county scale (97). Adult leukemia was investigated in 3 studies (97,98,114). Regarding exposure to pesticides, a significant excess leukemia mortality among men aged 30-69 years was related to per capita pesticide sales on the state scale in Brazil, with a significant trend and a strong correlation ($r = 0.98$) (114). Regarding exposure to crop types, a significant but weak correlation was reported between wheat density on the county scale and mortality rate of all leukemias among men ≥ 15 years in 3 Midwestern states and Montana ($\tau\text{-}b = 0.27$) (97). Nonetheless, no significant excess leukemia mortality was reported among adults ≥ 15 years of both genders living in county clusters characterized among others by wheat in Minnesota (98). Adult HL was investigated in only 1 study that reported a significant association between wheat density on the county scale in Midwestern states and mortality rate among men ≥ 15 years, especially those < 65 years ($\text{SRR} = 2.15$) (97). MM was investigated in 3 studies, based on pesticide sales in Brazil or crop densities in USA, that reported no statistically significant associations (97,98,114).

Results combining children and adults

Three studies investigated the link between exposure to pesticides and NHL risk among both children and adult combined, which all reported significant results (110,112,115). An ecological study based on little detailed data on pesticide-use in northern Italy reported a

significant moderate correlation between incidence rate of NHL and expected concentrations in percolation water of 13 herbicides (including 2,4-D, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA), atrazine and glyphosate), especially for low-grade NHL ($r = 0.53$), with a relevance score of 4 (110). Another ecological study reported a moderate correlation between incidence rate of NHL and annual amount of pesticides used in Antalya province in Turkey ($r = 0.61$) (115). A case control study conducted in Andalusia reported a significant association between incidence rate of NHL and an index based on both area devoted to intensive agriculture and per capita pesticide sales ($OR = 1.48$) (112). This case-control study also reported statistically significant associations for leukemia, MM and HL, with OR ranging from 1.21 to 1.64.

Table 3. Relevance assessment of ecological studies

Author, year	Country	1) Geographical subdivision	2) Exposure assessment approach	3) Outcome		5) Exposure period	6) Statistical procedure	SCORE
				Incidence	Registry data			
Children studies								
Reynolds et al. 2002 (99)	USA (California)	1 (census block group)	2 (detailed PUR data)	1	1	0	2	7
Reynolds et al. 2005 (100)	USA (California)	1 (census block group)	2 (detailed PUR data)	1	1	0	2	7
Booth et al. 2015 (101)	USA (6 Midwestern states)	1 (county)	1 (crop type densities)	1	1	1	2	7
Carozza et al. 2008 (102)	USA (25 states)	1 (county)	1 (crop type densities)	1	1	0	1	5
Adults studies								
Fontana et al. 1998 (95)	Northern Italy (Novara & Varicelli provinces)	1 (municipality)	2 (repeated environmental measurements)	1	0	1	1	6
Boccolini et al. 2013 (113)	Brazil	0 (micro-region)	0 (total per capita sales)	0	0	1	2	3
Chrisman et al. 2008 (114)	Brazil	0 (state)	0 (total per capita sales)	0	0	1	2	3
Both adults and children studies								
Schreinemachers 2000 (97)	USA (3 Midwestern states + Montana)	1 (county)	1 (crop type densities)	1	0	0	2	5
Schreinemachers et al. 1999 (98)	USA (Minnesota)	1 (county-cluster)	1 (crop type densities)	0	0	0	2	4
Fazzi et al. 2010 (110)	Northern Italy (Pisa province)	1 (geofunctional area)	1* (little detailed PUR data)	0/1	0	0/1	0	2/4
Yildirim et al. 2013 (115)	Turkey (Antalya province)	0 (whole province)	0 (total amount of pesticides used)	1	0	1	0	2

Table 4. Relevance assessment of case-control and cohort studies

Author, year	Country	1) Geographical subdivision	2) Exposure assessment approach	3) Outcome		5) Exposure period	6) Statistical procedure	SCORE
				Incidence	Registry data			
Children studies								
Reynolds et al. 2005 (103)	USA (California)	2 (800-m buffer)	2 (detailed PUR data)	1	1	1	2	9
Rull et al. 2009 (104)	USA (California)	2 (800-m buffer)	2 (detailed PUR data)	1	0	1	2	8
Walker et al. 2007 (107)	USA (Texas)	1 (county)	1 (crop type densities)	1	1	1	2	7
Malagoli et al. 2016 (109)	Northern Italy (Modena and Reggio Emilia provinces)	2 (100-m buffer)	1 (crop type densities)	1	1	0	2	7
Gomez-Barroso et al. 2016 (111)	Spain (2 regions)	2 (1-km buffer)	1 (crop type densities)	1	1	0	2	7
Thompson et al. 2008 (108)*	USA (Texas)	1 (county)	1 (crop type densities)	1	1	1	2	7
Carozza et al. 2009 (105)	USA (Texas)	2 (1-km buffer)	0 (presence, acreage and distance of agricultural use land & Field Mass Index)	1	1	0	2	6
Thorpe et al. 2005 (106)	USA (Maryland)	0** (2-miles radius buffers around wellsites)	1 (one-off environmental measurements)	1	1	0	0	3
Both children and adults study								
Parron et al. 2013 (112)	Spain (Andalusia)	1 (health district)	0 (index based on both area devoted to intensive agriculture and per capita sale)	1	0	0	2	4

*cohort study, **because it was not specified if exposure was assessed for all included subjects, we attributed 0 points

Table 5. Summary characteristics and significant results from ecological studies

Author, year	Population Area	Studied pesticides or crops	Indicator of exposure Period	Geographical subdivision	Statistical procedure	Potential confounders	HM	Cases	Significant Results (95% CI)
Relevance score	Period Outcome		• <i>Compared groups</i>						
Children studies									
Reynolds et al. 2002 (99)	Children <15 USA (California)	> 850 pesticides categorized into 4 toxicological and 4 chemical classes & 7 individual pesticides:	Average annual use density, based on PUR data	21,443 census block-groups (residence at diagnosis)	Poisson regression	◆ Age ◆ Gender ◆ Race ◆ Urbanization level	AL	1,349 B 1,094 G	Propargite RR _{≥90th P} = 1.48 (1.03-2.13) p<0.05
7	1988-1994 Incidence	◆ Propargite ◆ Methyl bromide ◆ Trifluralin ◆ Simazine ◆ Metam sodium ◆ Dicofol ◆ Chlorothalonil	1991-1994 • <1 st (ref) / 1 st -74 th / 75 th -89 th / ≥90 th P		Indirect standardization (state population)	◆ Socio economic status			
Reynolds et al. 2005 (100)	Children <15 USA (California)	> 850 pesticides categorized into 4 toxicological and 4 chemical classes & 7 individual pesticides:	Average annual use density, based on PUR data	21,443 census block-groups (residence at diagnosis)	Poisson regression	◆ Age ◆ Gender ◆ Race ◆ Urbanization level	NHL HL	186 B 89 G 163 B 95 G	- Possible carcinogens RR _{≥ 75th P} = 1.60 (1.05-2.42) Genotoxins RR _{≥ 75th P} = 1.54 (1.08-2.20) Developmental or reproductive toxins RR _{≥75th P} = 1.66 (1.15-2.40)
7	1988-1994 Incidence	◆ Propargite ◆ Methyl bromide ◆ Trifluralin ◆ Simazine ◆ Metam sodium ◆ Dicofol ◆ Chlorothalonil	1991-1994 • <1 st (ref) / 1 st -74 th / 75 th -89 th / ≥90 th P		Indirect standardization (state population)	◆ Socio economic status			

							ALL	1,097 B 841 G	-
							BL	75 B 24 G	-
Booth et al. 2015 (101)	Children <5 USA (6 Midwestern states) 2004-2008 Incidence	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Barley ◆ Corn ◆ Dry beans ◆ Hay ◆ Oats ◆ Sorghum ◆ Soybeans ◆ Sugar beets ◆ Wheat ◆ Total cropland 	Averaged harvested density 2002 & 2007 • <i>per 1% density increase</i> • $\leq (ref) / > median$ • $1^{st} (ref) / 2^{nd} / 3^{rd} / 4^{th} Q$	551 counties (residence at diagnosis)	Poisson regression Indirect standardization (county population)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Year ◆ Gender ◆ Race ◆ Socio economic status ◆ Population density 	All leukemias	664	Dry beans $RR_{1\% \text{ increase}} = 1.09 (1.03-1.14)$ Sugar beets $RR_{1\% \text{ increase}} = 1.11 (1.04-1.19)$
7							ALL	518	Dry beans $RR_{1\% \text{ increase}} = 1.10 (1.04-1.16)$ Sugar beets $RR_{1\% \text{ increase}} = 1.11 (1.02-1.21)$
							AML	94	Oats $RR_{1\% \text{ increase}} = 2.03 (1.25-3.28)$ Dry beans $RR_{> median} = 1.73 (1.07-2.78)$ Wheat $RR_{2^{nd} Q} = 2.32 (1.05-5.12)$
Carozza et al. 2008 (102)	Children <15 USA (25 states)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Barley ◆ Corn ◆ Cotton ◆ Oats ◆ Soybean 	Planted density 1997 • $<20\% (ref) / 20-59\%$	1,078 counties (residence at diagnosis)	Logistic regression No information on	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Age ◆ Gender 	Lymphoid leukemia	3,354 B 2,814 G	Total cropland: <u>Age 1-4</u> $OR_{\geq 60\%} = 1.4 (1.2-1.6)$ <u>Age 10-14</u> $OR_{\geq 60\%} = 1.3 (1.1-1.7)$
5									

1995-2001 Incidence	◆ Wheat ◆ Total cropland	/ ≥60%	standardization	AML	Total cropland: <u>Age 1-4</u> OR _{≥60%} = 2.1 (1.4-3.2) Soybean: OR _{≥20%} = 1.4 (1.1-1.7)
				HL	Total cropland: <u>Age 10-14</u> OR _{20-59%} = 1.3 (1.1-1.6) OR _{≥60%} = 2.2 (1.7-3.0) Soybean: OR _{≥20%} = 1.4 (1.1-1.8)
				NHL	Total cropland: <u>Age 10-14</u> OR _{≥60%} = 2.5 (1.7-3.6) Corn: OR _{≥20%} = 1.5 (1.1-1.8) Oats: OR _{≥20%} = 1.5 (1.1-2.1)

Adults studies

Fontana et al. 1998 (95)	Adults 20-74 Northern Italy (provinces of Novara and Varicelli)	2 phenoxy herbicides: 2,4- D & 2,4,5-TP	Repeated measurements in water and soil 1974-1975 • <i>high concentration / low or none</i>	Municipalities (residence at diagnosis)	Not specified Direct standardization (world population)	◆ Age	NHL 1985- 1988 NHL 1991- 1993 HL 1985- 1988 HL 1991- 1993	140 M 111 W 93 M 98 W 35 M 22 W 43 M 19 W	<u>Men SRR</u> = 2.3 (1.4-3.5) - - -
Boccolini et al. 2013 (113)	Adults 20- 69 Brazil	All pesticides without distinction	Annual per capita sales (\$)	446 micro regions (residence at	Poisson regression	◆ Age ◆ Gender ◆ State	NHL	-	<u>All population</u> RR _{\$100 increase} = 1.09 (1.07- 1.22)

3	1996-2005 Mortality		1985	death)	Correlation (Spearman)				r = 0.597 p<0.001 increased along with age <u>Men</u> RR _{\$100 increase} = 1.06 (1.05-1.09) r = 0.532 p<0.001 <u>women</u> RR _{\$100 increase} = 1.25 (1.22-1.29) r = 0.545 p<0.001 SRR from 1.34 in men 20-29 of 2nd Q to 4.32 in women 60-69 of 4th Q <i>All SRR are significant</i> <i>Trend : p<0.01</i>
Chrisman et al. 2008 (114)	Men 30- 69 Brazil (11 states) Mortality (1996-1998)	All pesticides without distinction	Annual per capita sales (kg) 1985	11 states (residence at death)	Linear regression Direct standardization (Brazilian population)	◆ Age ◆ Socio economic status ◆ Diet ◆ Access to treated water ◆ Alcohol ◆ Tobacco	All leukemias	-	SRR _{2nd T} = 1.60 (1.55-1.66) SRR _{3rd T} = 1.93 (1.87-2.00) p=0.04 r = 0.98, p=0.010
3			◆ 1 st (ref) / 2 nd / 3 rd T				NHL	-	-
							MM	-	-
Both children and adults studies									
Schreinemachers 2000 (97)	White population	Wheat	Harvested density	152 counties (residence at	Poisson regression	◆ age	NHL	780 M 753 W	-

5	(adults ≥15 and children <15)		1982	death)			All leukemias	965 M (34 B) 702 W (15 G)	<u>Men</u> tau-b = 0.27 p=0.0003
	USA (3 Midwestern states + Montana)		• 1 st (ref) / 2 nd / 3 rd T		Correlation (Kendall)				
	1980-1989 Mortality				Direct standardization		HL	84 M 62 W	<u>Men</u> SRR _{2nd T} = 1.80 (1.11-2.92) <u>Men < 65 years</u> SRR _{2nd T} = 2.15 (1.14-4.07)
							MM	380 M 339 W	-
Schreinemachers et al. 1999 (98)	White population (adults ≥15 and children <15)	♦ Corn ♦ Potatoes ♦ Soybean ♦ Sugar beets ♦ Wheat	Agricultural region of residence	25 county clusters (residence at death)	Poisson regression	-	All leukemias	1,845 M (68 B) 1,475 W (33 G)	-
4	USA (Minnesota)		1990		Direct standardization		NHL	1,528 M (16 B) 1,540 W	<u>Women of region 2</u> SRR = 1.35 (1.09-1.66)
	1980-1989 Mortality		• 4 = forest and urban (ref) / 1 = corn, soybean / 2 = wheat, corn, soybean / 3 = wheat, sugar beets, potatoes				HL	208 M 148 W	-
							MM	701 M 701 W	-

Fazzi et al. 2010 (110)	General population	13 Herbicides: ◆ Alachlor ◆ 2,4-D ◆ MCPA ◆ Trifluralin ◆ Atrazine ◆ Linuron	Cumulative estimated theoretical expected concentration in percolation water, based on PUR data 1988-1990	Geofunctional areas (residence at diagnosis)	Correlation (Spearman)	-	NHL	370	r = 0.355 p<0.05
2	Northern Italy (Province of Pisa)	◆ Chlortoluron ◆ Metamitron			No information on standardization				
4	1987-1992 Mortality 1999-2003 Incidence	◆ Glyphosate ◆ Chloridazon ◆ Methabenzthiazuron ◆ EPTC ◆ Diclofop-methyl					NHL	381	r = 0.53 p<0.0005 <i>low-grade NHL</i> r = 0.61 p<0.0001
Yildirim et al. 2013 (115)	General population	All pesticides without distinction	Amount used during the year of diagnosis (kg) 1995-2010	-	Correlation (Spearman)	-	NHL	897 M 617 W	Correlation r = 0.497 p=0.05
2	Turkey (Antalya province)				No information on standardization				
	Incidence (1995-2010)								

Abbreviations: P = percentile, Q = quartile, T = tercile, NHL = non-Hodgkin lymphoma, HL = Hodgkin lymphoma, MM = multiple myeloma, BL = Burkitt lymphoma, AL = acute leukemia, ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloblastic leukemia, M = men, W = women, B = boys, G = girls, , RR = relative risk, OR = odds ratio, SRR = standardized rate ratio

Table 6. Summary characteristics and significant results from case-control and cohort studies

Author, year	Population Area	Studied pesticides or crops	Indicator or exposure Period • <i>Compared groups</i>	Geographical subdivision or buffer radius around residence	Matching ♦ Matching criteria	Statistical procedure ♦ Potential confounders	HM	Cases	Significant Results (95% CI)
Children studies									
Reynolds et al. 2005 (103)	Children < 5 USA (California)	> 850 pesticides categorized into 4 toxicological and 4 chemical classes & 7 individual pesticides: ♦ Propargite ♦ Methyl bromide ♦ Trifluralin ♦ Simazine ♦ Metam sodium ♦ Dicofol ♦ Chlorothalonil	Use density during the 9 months before birth, based on PUR data 1990-1997 • <1 st (ref) / 1 st -49 th / 50 th -89 th / ≥90 th P	½-mi buffer (birth residence)	1:2 ♦ Age ♦ Gender	Conditional logistic regression ♦ Ethnicity	All leukemias	460 B 377 G	Metam Sodium OR _{≥50th P} = 2.05 (1.01-4.17) Dicofol OR _{≥50th P} = 1.83 (1.05-3.22) OR _{50th-89th P} = 2.11 (1.15-3.87) Carbamates OR _{1st-49th P} = 1.39 (1.04-1.86) Metam Sodium OR _{≥50th P} = 3.28 (1.37-7.86) Possible carcinogens OR _{≥50th P} = 1.32 (1.01-1.73)
Rull et al. 2009 (104)	Children < 15 USA (Northern California)	118 pesticides individually analyzed & categorized into 7 toxicological, 12 chemical and 5 target pest use classes	Annual pesticide use density during lifetime and during the 1 st year of life, based on PUR data 1990-2002 • <1 st (ref) / 1 st -49 th / ≥50 th P	½-mi buffer (lifetime residential history)	1:1 or 2 ♦ Household income ♦ Other mutually exclusive pesticide classes	Conditional logistic regression ♦ Age ♦ Gender ♦ Ethnicity ♦ Maternal ethnicity	ALL	120 B 93 G	<u>Lifetime exposure</u> Triazines OR _{1st-49th} = 4.1 (1.5-11.1)
Walker et al. 2007 (107)	Children < 15 USA (Texas)	Total cropland	Density in the birth year 1985-1998	227 counties (birth residence)	1:1 ♦ age	Unconditional logistic regression	All leukemias	682 B 525 G	-

7	1990-1998 Incidence	Cotton, corn, sorghum, soybeans and wheat	<ul style="list-style-type: none"> • <25% (ref) / 25-49.9% / ≥50% 				<ul style="list-style-type: none"> ◆ Age ◆ Gender ◆ Ethnicity 	Lymphoid leukemias	550 B 401 G	-
			Index based on by-crop acreage and by-crop pesticide use in the birth year, incorporating carcinogenicity rating					AnLL	96 B 91 G	-
			1985-1998					All lymphomas	140 B 75 G	-
			<ul style="list-style-type: none"> • low (ref) / medium / high exposure 					NHL	59 B 29 G	-
								HL	36 B 19 G	-
Malagoli et al. 2016 (109)	Children < 15	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Arable crops ◆ Orchards ◆ Vegetables ◆ Vineyards ◆ Total agricultural land 	Planted density	100-m buffer (residence at diagnosis)	1:4	Conditional logistic regression	All leukemias	111	-	
7	Northern Italy (Modena and Reggio Emilia provinces)		2003			<ul style="list-style-type: none"> ◆ Age ◆ Gender ◆ Province ◆ Calendar year of residence 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Exposure to benzene ◆ Exposure to particulate matters ≤10 µm ◆ Exposure to magnetic fields from high-voltage power lines 	ALL	86	-
	1998-2011 Incidence		<ul style="list-style-type: none"> • < median (ref) / ≥median • <95% (ref) / ≥95% 					AML	22	-
								CML	3	-
Gomez- Barroso et al. 2016 (111)	Children < 15	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Fruits ◆ Heterogeneous ◆ Irrigated crops (including 	Planted density	1-km buffer (residence at diagnosis)	1:6	Unconditional logistic regression	All leukemias	1062	<u>North region</u> Total agricultural land ORs = 1.76 (1 st Q), 2.66 (2 nd Q), 2.83	
	Spain (North		2006			<ul style="list-style-type: none"> ◆ Age 				

7	and Madrid regions)	arable)	• 0 (ref) / 1 st / 2 nd / 3 rd / 4 th Q	◆ Gender	(3 rd Q), 2.53 (4 th Q)
		◆ Olives		◆ Region	Irrigated crops ORs = 1.7 (1 st Q), 3.10 (2 nd Q), 1.90 (3 rd Q), 2.13 (4 th Q)
	Incidence (1996-2011)	◆ Rice		◆ Socio economic status	Heterogeneous ORs = 1.89 (2 nd Q), 2.94 (3 rd Q), 1.94 (4 th Q)
		◆ Total agricultural land		◆ Industrial pollution	Vineyards OR = 2.96 (3 rd Q)
		◆ Vineyards			<u>Madrid region</u>
					Total agricultural land ORs = 2.64 (2 nd Q), 2.40 (3 rd Q), 3.91 (4 th Q)
					<i>All OR are significant</i>
					<i>Trend : p ≤ 0.05</i>
				NHL	245
					<u>North region</u>
					Total agricultural land ORs = 2.12 (1 st Q), 2.17 (2 nd Q), 3.32 (3 rd Q), 5.6 (4 th Q)
					Irrigated crops ORs = 2.33 (2 nd Q), 3.9 (3 rd Q), 3.4 (4 th Q)
					Heterogeneous OR = 4.52 (4 th Q)
					Fruits ORs = 3.92 (1 st Q), 4.11 (2 nd Q), 4.64 (3 rd Q), 4.00 (4 th Q)
					<u>Madrid region</u>
					Total agricultural land ORs = 3.95 (2 nd Q), 7.29 (3 rd Q)
					<i>All OR are significant</i>
					<i>Trend : p ≤ 0.05</i>
				HL	92
					<u>North region</u>
					Total agricultural land ORs = 2.78 (2 nd Q), 3.21 (3 rd Q), 2.74 (4 th Q)
					Irrigated crops OR = 3.57 (4 th Q)
					<u>Madrid region</u>

**Total agricultural
land OR = 13.42 (3rd Q)**
All OR are significant
Trend : p ≤ 0.05

Thompson et al. 2008* (108)	Children ≤13 USA (Texas)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Corn ◆ Sorghum ◆ Soybeans ◆ Wheat 	Annual planted density in the birth year 1990-2003 • ≤20% (ref) / >20%	254 counties (birth residence)	-	Statistical procedure unspecified	ALL	968	-
7	Incidence (1990-2003)					<ul style="list-style-type: none"> ◆ Age ◆ Hazardous air pollutants ◆ Urbanization level ◆ County population growth 	AML	280	-
							Other leukemias	100	-
							NHL	194	-
							HL	55	-
Carozza et al. 2009 (105)	Children < 9 U.S (Texas)	Total cropland	Presence • no (ref) / yes Acreage • low (ref) / high	1-km buffer (birth residence)	1:1	Unconditional logistic regression	All leukemias	606	-
6					◆ Age		Lymphoid	464	-

	1990-2006 Incidence		Distance • <i>no (ref) / 175-802 m / 803-932 m / 933-1,000 m</i> Field Mass Index (area/distance ²) • <i>< (ref) / ≥median</i> 1995, 1996 or 1997		◆ Gender	◆ Age ◆ Gender ◆ Ethnicity	leukemia All lymphomas HL NHL BL	70 9 27 13	- - -
Thorpe et al. 2005 (106) 3	Children <18 USA (Maryland) 1992-1998 Incidence	4 herbicides : Atrazine, Simazine, Alachlor, Metachlor + Nitrates	One-off measurements in groundwater wells 1997 or 1998 • <i>≤0.15 (ref) / >0.15μg/L</i>	2-mi buffers around 834 well sites (residence at diagnosis)	No information	Chi-square analysis ◆ Age ◆ Gender ◆ Ethnicity	All leukemias NHL	293 71	OR = 1.35 (1.02-1.78) p=0.04 -
Both children and adults study									
Parron et al. 2013 (112) 4	General population South Spain (Andalusia) 1998-2005 Incidence	All pesticides without specification	Index based on both area devoted to intensive agriculture and per capita sale 2001 • <i>low (ref) / high exposure</i>	10 health districts (residence at diagnosis)	1:53 ◆ Age ◆ Health district	Conditional logistic regression ◆ Gender	All leukemias MM HL NHL	2,090 882 467 384	OR _{high} = 1.44 (1.32-1.57) p<0.001 OR _{high} = 1.21 (1.06-1.38) p<0.05 OR _{high} = 1.64 (1.36-1.94) p<0.001 OR _{high} = 1.48 (1.21-1.81) p<0.001

*cohort study Abbreviations: P = percentile, Q = quartile, T = tercile, NHL = non-Hodgkin lymphoma, HL = Hodgkin lymphoma, MM = multiple myeloma, BL = Burkitt lymphoma, AL = acute leukemia, ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloblastic leukemia, M = men, W = women, B = boys, G = girls, OR = Odds Ratio, mi = miles, m = meters, km = kilometer

4.4 Discussion

To our knowledge, this is the first literature review ever published on the link between environmental residential exposure to agricultural pesticides and HM in the general population. This systematic review, based on 20 available epidemiologic studies, provides numerous statistically significant positive associations between HM and individual pesticides, pesticide classes, all pesticides without distinction or crop types, among children, adults or both children and adults.

Systematic relevance appraisal of all included studies was performed, what facilitated comparisons across studies, which were highly heterogeneous in terms of study population, study design, geographical subdivision, exposure assessment approach, addressed pesticides or crops, outcome and time-lag between exposure and outcome. Due to the low number of studies and their high heterogeneity, meta-analysis was not possible.

Reported associations

With regards to children, the majority of our results concerned leukemia. Indeed, children represent one third of acute leukemia cases. In the literature, as well, most of the significant reported associations between childhood HM and pesticides concern leukemia, mostly in case of parental occupational or household exposure (7). In the meta-analyses, although no individual pesticides have been identified, statistically significant associations were found between incidence rate of childhood leukemia and exposure to insecticides and herbicides (116). Results of our review are in line with these previous reports, since triazines and carbamates are respectively herbicides and mostly herbicides or insecticides, and since propargite and dicofol are two acaricides. Some carbamate pesticides are classified as “probably carcinogenic to humans” (2A) by the IARC, while some triazine pesticides as “possible human carcinogen” (C) by the EPA. Propargite and dicofol are respectively classified as “probable human carcinogen” and “possible human carcinogen” by the EPA. Furthermore, some reviewed studies reported relationships between incidence rate of childhood leukemia and exposure to crops treated by various herbicides according to the authors. Some reviewed studies also reported relationships between incidence rate of childhood lymphomas and

exposure to crops treated by herbicides as well according to the authors. In the literature, meta-analyses did not identify any individual pesticides or pesticide groups related to childhood lymphomas, but reported statistically significant positive associations with all pesticides without distinction in case of parental occupational or household exposure (116,117). Among the herbicides mentioned to be used on crops associated with childhood leukemia or lymphoma in our review, glyphosate was the most frequent. Glyphosate is classified as “probably carcinogenic to humans” (2A) by the IARC.

With regards to adults and both children and adults together, incidence rate of NHL was associated with exposure to some herbicides, in particular phenoxy-herbicides and systematically including 2,4-D. In the literature, such associations have been reported in occupational settings (51,52,55,118). Phenoxy-herbicides are classified as “possibly carcinogenic to humans” (2B) by the IARC. Furthermore, mortality rate of NHL was associated with exposure to crops mostly treated by herbicides according to the authors, in particular 2,4-D.

Study design

A little over the half of the reviewed studies had an ecological design. Ecological design allows including a large number of subjects and comparing vast amounts of exposure data. Ecological studies use data aggregated over groups rather than data about individuals. These groups are often defined to correspond to geographical administrative areas. There is a risk of ecological fallacy, which is an error of deduction that involves deriving conclusions about individuals solely on the basis of an analysis of group data (88–90,94). In case-control or cohort studies, it is possible to collect individual risk factors, as well as occupational and residential histories. It is also possible to assess exposure level to pesticides within a radius buffer around residence, which is more accurate in exposure assessment.

Exposure assessment

All reviewed studies used a geographical exposure assessment approach based on residential address, which was often geocoded or geo-localized, what may be to date the most effective way to evaluate environmental residential exposure to pesticides (85,88,119,120). Studies with the highest relevance scores were conducted among children in California, where

detailed PUR provide exhaustive data on pesticide use. In California, since 1990, each agricultural pesticide application is reported in detail (active ingredient, poundage applied, location as a section of approximately one square mile (1.61 km²), treated crop, acreage, date and application method) (85,99,100,103,104). These data allow accurate estimates of exposure level to individual pesticides or pesticide classes. Regretfully, in most areas of the world, detailed data on pesticide use are not available or only partially available. Investigators have thus often no choice but using less specific indicators. Therefore, many studies considered crop types as proxies for exposure to the pesticides applied on these crops. Most of these studies were conducted in Midwestern states in USA. This indicator is deemed appropriate in such regions, characterized by a limited number of crop types, large areas of mono-crop cultures and similar profiles of pesticide use (85). Nonetheless, data on pesticides applied on each crop type is often only available for large geographical units, although the pesticides used and the proportion of acres treated may vary across and within states (85). Regarding direct measurements of individual pesticide concentrations in water, although they provide objective data, they are not necessarily reflective of the real effect on humans, since this effect depends on pesticide bioavailability. Additionally, source of drinking water and amount of tap water consumption per day should ideally be considered. Studies unspecifically assessing exposure level to all pesticides without distinction used little accurate indicators such as total pesticide sales and amount used. For instance, regarding per capita pesticide sales, it is impossible to verify if the pesticides sold in a given area were actually used on the same area, and when they were applied. We decided to exclude the 16 studies addressing persistent environmental contaminants (mostly polychlorinated biphenyls and some organochlorine pesticides, in particular DDT) detected in biological monitoring or house dust. Firstly, on the contrary to the other included publications, such studies did not use a geographical approach based on residential address. Secondly, exposure level estimates via biological or residential measurements were not further related to agricultural pesticide applications occurring around the subject's residence. Thirdly, it has been proven that older homes contain more environmental persistent contaminants than newer homes (121). Nevertheless, analyzing the overall results of those studies might provide complementary information on the link between exposure to agricultural pesticides and risk of HM.

Study populations

Most of the reviewed studies were performed in children rather than in adults, what can be explained by a shorter time-to-disease onset (94). Additionally, children studies had overall higher relevance scores compared to adult studies. Indeed, in 4 out of the 12 children studies, exposure assessment was based on detailed California's PUR. On the contrary, an unspecific and little accurate pesticide exposure assessment to all pesticides without distinction have contributed to low relevance of certain adult studies.

Outcome

Most of the reviewed studies relied on incidence rather than mortality data, which is relevant. Indeed, incidence of HM is more frequent than their mortality, and studying incidence produces more accurate health data in terms of location of cases, since survival time must be added to the latency period for mortality (84). Moreover, in most of the reviewed studies, outcome data came from cancer registries. Compared to other data sources, registries provide the most exhaustive data with the highest relevance (94).

Time-lag between exposure and disease

There is no consensus on time-lag that should be considered between exposure to pesticides and incidence of HM, as well as on the etiologically relevant time period to assess exposure (88,90). In all reviewed studies but Rull et al. (23), a single residential address was used to characterize exposure. In adult studies, it was systematically the address at diagnosis, which might not be the most relevant time or place for exposure for all subjects. In children studies, it was either the address at diagnosis or the maternal residential address during in utero and/or perinatal period(s). These time periods may effectively be etiologically relevant for childhood HM (122).

Statistical procedure

Although power and sample size would have been pertinent criteria in our relevance score, they were difficult to evaluate and to compare across such heterogeneous studies. Adjustments for multiple comparisons may also have been a pertinent item and is a perspective of improvement of the score.

Recommendations and perspectives for future studies

This type of studies should be proceeded, using an ecological or a case-control design allowing an answer to the question. The studied population can be either children or adults, despite some methodological limitations to overcome in adult studies. We recommend considering incidence rather than mortality as outcome, and to collect data from cancer registries. A particular attention should be paid to exposure assessment.

In order to improve assessment of environmental residential exposure to agricultural pesticides, accurate dispersion models are under development (85,93). In such models, many parameters can be incorporated that influence exposure, as the volatility and drift potential of the pesticides, their terrestrial field dissipation and their persistence in the environment, together with some meteorological factors (air humidity, prevailing wind speed and direction at the time of application), the presence of vegetative or structural barriers, the application method and the mixing of solvents and adjuvants (7,85,123).

We recommend assessing exposure within a radius buffer around residence in case-control and cohort studies, or within the smallest possible geographical unit in ecological studies. When only inaccurate or partial data on pesticide use are available, the question arises of whether these data should still be used, or whether it should be preferred to consider crop types as proxies for exposure to the pesticides used on these crops.

Potential confounders such as other sources of pesticide exposure and exposure to other environmental pollutants should be taken into account, especially in adult studies. Other sources of pesticide exposure are, in particular, occupational exposure, household exposure (pesticide use in home and garden, house fumigation), non-agricultural environmental exposures (pesticides applied on nearby parks, golf courses, sport fields, railway lines), food exposure (consumption of non-organic food) and parental exposure for children. Other environmental pollutants are, among others, benzene, magnetic fields from nuclear power plants, tobacco, industrial pollution. In adult studies, residential and professional history should ideally be collected, in order to estimate a cumulative lifetime exposure (85). In children studies, in utero and perinatal maternal residential history should ideally be collected (122).

Finally, it would be interesting to conduct some additional cohort studies on workers, with the aim to precisely evaluate time-lag between exposure to pesticides and incidence of HM in

adults, in order to be able to specifically assess pesticide exposure at the etiologically relevant time period in future studies.

Conclusions

The reviewed epidemiological studies support the evidence of the effect of environmental residential exposure to agricultural pesticides on the risk of developing HM. This review adds to the recognition that the public health consequences of wide use of agricultural pesticides may be substantial among the general population. Further studies using accurate models for exposure assessment should be conducted.

5 Conclusions et perspectives

Un lien entre l'exposition environnementale résidentielle aux pesticides d'origine agricole et le risque d'HM dans la population générale peut être suspecté au vu des résultats des études épidémiologiques publiées dans la littérature scientifique. Au regard des résultats présentés dans cette thèse, il semble important de poursuivre les études à ce sujet, afin d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque des HM, car elles sont à ce jour peu nombreuses et menées dans des contextes d'usages de pesticides très différents, suivant des méthodes diverses et de qualité variable.

En France, il n'existe à ce jour aucune publication concernant cette question. Dans le cadre de l'élaboration de telles études, certaines recommandations peuvent être proposées, telles que l'utilisation de données d'incidence issues des registres des cancers ou le choix d'un découpage géographique à une échelle fine (Îlot Regroupé pour l'Information Statistique (IRIS), commune). La population d'étude peut être les enfants ou les adultes spécifiquement. Les types d'étude écologique et cas-témoins sont tous deux pertinents. L'estimation de l'exposition aux pesticides peut être directe ou indirecte. En France, étant donné qu'il n'existe pas de données sur l'utilisation des pesticides à l'échelle de la parcelle, il semblerait intéressant de créer un système de recueil exhaustif des usages de pesticides, qui serait accessible à la communauté scientifique à des fins de recherche. Il semblerait également important de mettre en place un système de mesures systématiques des concentrations de pesticides dans l'environnement (air extérieur, eaux, sol). Il serait alors possible d'avoir une idée assez précise du niveau d'exposition de la population générale française à l'aide de Systèmes d'Information Géographique (SIG) et de modèles de dispersion, actuellement en développement, qui prennent en compte de nombreux paramètres pouvant influencer sur le niveau d'exposition (124,125).

La conduite de ce type d'études en France permettrait d'appuyer les politiques publiques dans la mise en place d'actions de Santé Publique et de réduction des risques. Il existe actuellement un projet de décret soumis à consultation sur la mise en place d'une distance minimale entre les zones d'épandage de pesticides et les habitations qui fait débat. Il a été proposé par l'ANSES une distance de 3, 5 ou 10 mètres (selon le produit) pour les grandes cultures et de 10 mètres pour les vergers et vignes (126). Il est prévu que des chartes

départementales soient signées et, si aucun accord n'est trouvé, la proposition de l'ANSES sera appliquée. Pourtant, l'étude de l'ANSES a montré que les adultes et enfants résidant à 10 mètres des cultures traitées étaient exposés par les voies cutanée et respiratoire (126). Cette distance de 10 mètres n'est pas non plus en accord avec les résultats reportés dans la littérature. Ainsi, les études ayant porté sur les phénomènes de volatilisation des pesticides ont conclu qu'une exposition était susceptible de survenir dans un périmètre de 500 à 1 000 mètres selon les cultures (91–93). Les résultats d'études cas-témoins de notre revue de la littérature menées en Californie, s'intéressant aux HM de l'enfant et ayant une très bonne qualité méthodologique, vont dans ce sens. Elles reportent en effet des liens entre l'application de certains pesticides ou familles de pesticides dans un périmètre de 0,5 mile (soit 800 mètres) autour du domicile et les HM de l'enfant (127,128). Basées sur la même méthode d'évaluation de l'exposition, les études écologiques de notre revue de la littérature menées en Californie ont également reporté des liens entre l'application de certains pesticides ou familles de pesticides au sein de l'IRIS de résidence et les HM de l'enfant, avec une qualité méthodologique inférieure mais restant bonne (129,130). De même, une étude menée chez l'adulte, toujours en Californie et basée sur la même méthode d'évaluation de l'exposition, a montré un lien entre l'application de pesticides organochlorés dans un périmètre d'1 mile (soit 1,6 kilomètre) autour du domicile et la maladie de Parkinson (44).

Enfin, si la restriction des usages de pesticides apparaît indispensable, il semblerait important de mieux valoriser les bonnes pratiques chez les agriculteurs.

6 Bibliographie

1. Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation et Ministère de la Transition écologique et solidaire. Ecophyto : note de suivi 2017 [online]. Juillet 2018. [cited 07/11/2019]. Available : <https://agriculture.gouv.fr/telecharger/90907?token=0cba39c83b341e34a389582c2805b4c1>.
2. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [Internet]. [cited 2019 Jul 11]. Available from: <https://www.iarc.fr/>
3. IARC, updated 2018 Nov 2. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 123. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf> [Internet]. IARC. [cited 2019 Jul 2].
4. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Laurent Remontet, Marc Colonna, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019 Février;
5. Yudelman M, Ratta A, F. Nygaard D. Pest Management and Food Production. 1998.
6. INSERM. Cancer et environnement. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2008.
7. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013.
8. Société française d'hématologie. Hématologie. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux (France): Elsevier Masson; 2014.
9. Hossfeld DK, E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol.* 2002 Mar 1;13(3):490–1.
10. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele. - Revised 4th edition. In.
11. Global Cancer Observatory [Internet]. 2019 [cited 2019 May 15]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
12. Monnereau et al. Survie nette des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut National de Veille Sanitaire; Février 2016. In.
13. II + C du projet plan écophyto. Consultation du projet plan écophyto II + [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 12]. Available from: <http://www.consultation-ecophyto2plus.gouv.fr>
14. FAOSTAT [Internet]. [cited 2019 Jul 11]. Available from: <http://www.fao.org/faostat/fr/#home>

15. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer, en charge des relations internationales sur le climat. Pesticides : évolution des ventes, des usages et de la présence dans les cours d'eau depuis 2009. Mars 2017.
16. Aubertot JN, Barbier JM, Carpentier A, Gril JN, Guichard L, Lucas P, et al. Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter leurs impacts environnementaux (Chapitre 2 : Connaissance de l'utilisation des pesticides). Paris, Expertise scientifique collective, Inra et Cemagref. Déc 2005.
17. Semple S. Assessing occupational and environmental exposure. *Occup Med Oxf Engl*. 2005 Sep;55(6):419–24.
18. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, et al. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann Occup Hyg*. 2009 Jan;53(1):69–81.
19. LANDER F, PIKE E, HINKE K, BROCK A, NIELSEN JB. Anti-cholinesterase agents uptake during cultivation of greenhouse flowers. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992, 22 : 159-162.
20. VINCENT JH, MARK D. Comparison of criteria for defining inspirable aerosol and the development of appropriate samplers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987, 48 : 454-457.
21. ACTA, RÉSEAU AGRIPROTECT. Grille d'identification des sources d'exposition aux produits phytopharmaceutiques (incidents, dysfonctionnement) et des solutions pour minimiser le risque pour le manipulateur. 2006.
22. Baldi I, Lebailly P, Bouvier G, Rondeau V, Kientz-Bouchart V, Canal-Raffin M, et al. 2014. Levels and determinants of pesticide exposure in re-entry workers in vineyards: results of the PESTEXPO study. *Environ Res* 132: 360-369.
23. Colt JS, Lubin J, Camann D, Davis S, Cerhan J, Severson RK, et al. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2004 Jan;14(1):74–83.
24. Quirós-Alcalá L, Bradman A, Nishioka M, Harnly ME, Hubbard A, McKone TE, et al. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: an observational measurement study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2011 Mar 16;10:19.
25. Kieszak SM, Naeher LP, Rubin CS, Needham LL, Backer L, Barr D, et al. Investigation of the relation between self-reported food consumption and household chemical exposures with urinary levels of selected nonpersistent pesticides. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2002 Nov;12(6):404–8.
26. Whyatt RM, Garfinkel R, Hoepner LA, Holmes D, Borjas M, Williams MK, et al. Within- and between-home variability in indoor-air insecticide levels during pregnancy among an inner-city cohort from New York City. *Environ Health Perspect*. 2007 Mar;115(3):383–9.
27. Williams MK, Rundle A, Holmes D, Reyes M, Hoepner LA, Barr DB, et al. Changes in pest infestation levels, self-reported pesticide use, and permethrin exposure during

- pregnancy after the 2000-2001 U.S. Environmental Protection Agency restriction of organophosphates. *Environ Health Perspect.* 2008 Dec;116(12):1681–8.
28. Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2005 Dec;8(6):485–512.
 29. Gunier RB, Ward MH, Airola M, Bell EM, Colt J, Nishioka M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect.* 2011 Jul;119(7):970–6.
 30. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect.* 2003 Mar;111(3):377–82.
 31. Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res.* 2000 Nov;84(3):290–302.
 32. Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee IC, Kalman DA. Pesticides in household dust and soil: exposure pathways for children of agricultural families. *Environ Health Perspect.* 1995 Dec;103(12):1126–34.
 33. Blair A, Ritz B, Wesseling C, Freeman LB. Pesticides and human health. *Occup Environ Med.* 2015 Feb;72(2):81–2.
 34. Currier, W. W., MacCollom, G. B. and Baumann, G. L. Drift residues of air-applied carbaryl in an orchard environment. *J. Econ. Entomol.* 75(6), 1062–1068 (1982).
 35. USGS. Pesticides in the Atmosphere—Distribution, Trends, and Governing Factors (Sacramento, CA: US Geological Survey) pp. 94–506 (1995).
 36. Glotfelty, D. E., Seiber, J. N. and Liljedahl, L. A. Pesticides in fog. *Nature* 325(6105), 602–605 (1987).
 37. Tiefenbacher, J. P. Mapping the pesticide driftscape: theoretical patterns of the drift hazard. *Geogr. Environ. Model* 2(1), 83–102 (1998).
 38. Moses M. Pesticide-related health problems and farmworkers. *AAOHN J Off J Am Assoc Occup Health Nurses.* 1989 Mar;37(3):115–30.
 39. Teil M-J, Blanchard M, Chevreuil M. Atmospheric deposition of organochlorines (PCBs and pesticides) in northern France. *Chemosphere.* 2004 Apr;55(4):501–14.
 40. Cettier J, Bayle M-L, Béranger R, Billoir E, Nuckols JR, Combourieu B, et al. Efficiency of wipe sampling on hard surfaces for pesticides and PCB residues in dust. *Sci Total Environ.* 2015 Feb 1;505:11–21.
 41. Chester G, Ward RJ. Occupational exposure and drift hazard during aerial application of paraquat to cotton. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1984 Sep;13(5):551–63.

42. INERIS. Exploitation de la base de données « pesticides ». Rapport final, DRC-08-79914-08782A, Fabrice Marlière, Août 2008.
43. COMMISSARIAT GÉNÉRAL AU DÉVELOPPEMENT DURABLE. Service de l'observation et des statistiques. Les pesticides dans les milieux aquatiques. Données 2007. Études & Documents juillet 2010, 26.
44. Ritz B, Costello S. Geographic model and biomarker-derived measures of pesticide exposure and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:378-87.
45. Résidus de pesticides dans les denrées alimentaires : l'Efsa et l'Anses publient leurs conclusions | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sidus-de-pesticides-dans-les-denr%C3%A9es-alimentaires-1%E2%80%99efsa-et-1%E2%80%99anses-publent-leurs>
46. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007 Mar;10(1-2):81-99.
47. Karunanayake CP, Dosman JA, Pahwa P. Non-hodgkin's lymphoma and work in agriculture: Results of a two case-control studies in Saskatchewan, Canada. *Indian J Occup Environ Med.* 2013 Sep;17(3):114-21.
48. Salem EA, Hegazy MM, El Khouley EA. Pesticide exposure as a risk factor for lymphoproliferative disorders in adults. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2014 Jun 18;20(6):363-71.
49. Ferri GM, Specchia G, Mazza P, Ingravallo G, Intranuovo G, Guastadisegno CM et al. Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy.
50. 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.
51. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Apr 23;11(4):4449-527.
52. Smith AM, Smith MT, La Merrill MA, Liaw J, Steinmaus C. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Ann Epidemiol.* 2017;27(4):281-289.e4.
53. Coggon D, Ntani G, Harris EC, Jayakody N, Palmer KT. Soft tissue sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia in workers exposed to phenoxy herbicides: extended follow-up of a UK cohort. *Occup Environ Med.* 2015 Jun;72(6):435-41.
54. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence. *Mutat Res Mutat Res* [Internet]. 2019 Feb 10 [cited 2019 Jun 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574218300887>

55. Leon ME, Schinasi LH, Lebailly P, Beane Freeman LE, Nordby K-C, Ferro G, 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 18;
56. Hu L, Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng J, Mei S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 2017 Dec;231(Pt 1):319–28.
57. Zheng R, Zhang Q, Zhang Q, Yang L, Zhang Z, Huang F. Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. *Toxicol Ind Health*. 2015 Apr;31(4):328–42.
58. Schinasi LH, De Roos AJ, Ray RM, Edlefsen KL, Parks CG, Howard BV, et al. Insecticide exposure and farm history in relation to risk of lymphomas and leukemias in the Women’s Health Initiative observational study cohort. *Ann Epidemiol*. 2015 Nov;25(11):803–10.
59. 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*. 2013 Feb;70(2):91–8.
60. Kachuri L, Demers PA, Blair A, Spinelli JJ, Pahwa M, McLaughlin JR, et al. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. *Int J Cancer*. 2013 Oct 15;133(8):1846–58.
61. 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*. 2016 15;139(8):1703–14.
62. 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 Jan;17(1):30–9.
63. 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 CCC*. 2013 Sep;24(9):1661–73.
64. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2015 Dec 1;137(11):2644–63.
65. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2014 Nov 1;135(9):2157–72.
66. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2011 Sep;68(9):694–702.

67. Chen M, Chang C-H, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):719–29.
68. Fleur S. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential Annual Cancer Report 2018. :41.
69. Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 – annexe I : prescriptions relatives à la classification et à l'étiquetage des substances et mélanges dangereux.
70. Pentachlorophenol and Some Related Compounds / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: 2016. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; volume 117).
71. DDT, Lindane, and 2,4-D / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: 2015. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; volume 113).
72. Some organophosphate insecticides and herbicides/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: 2015. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; volume 112).
73. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://www.anses.fr/fr>
74. Ministère de la Transition écologique et solidaire.
75. Le plan Écophyto, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecophyto-quest-ce-que-cest>
76. Jardiner avec des produits d'origine naturelle [Internet]. [cited 2019 Jul 22]. Available from: <https://agriculture.gouv.fr/jardiner-avec-des-produits-dorigine-naturelle>
77. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf> [Internet]. IARC. [updated 2018 Nov 2 ; cited 2019 Jul 2]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.
78. Exposition de la population générale aux pesticides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-de-la-population-g%C3%A9n%C3%A9rale-aux-pesticides>
79. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/>
80. U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. Annual Cancer Report 2018 [internet]. [cited 2019 August 1]. Available from: http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf.

81. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:1–39.
82. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):1–12.
83. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
84. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019 Mar 2;
85. Ritz B, Rull RP. Assessment of environmental exposures from agricultural pesticides in childhood leukaemia studies: challenges and opportunities. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):148–55.
86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.
87. STROBE Statement: Home [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>
88. Chang ET, Adami H-O, Bailey WH, Boffetta P, Krieger RI, Moolgavkar SH, et al. Validity of geographically modeled environmental exposure estimates. *Crit Rev Toxicol*. 2014 May;44(5):450–66.
89. Bonzini S, Verro R, Otto S, Lazzaro L, Finizio A, Zanin G, et al. Experimental validation of a geographical information systems-based procedure for predicting pesticide exposure in surface water. *Environ Sci Technol*. 2006 Dec 15;40(24):7561–9.
90. Rull RP, Ritz B. Historical pesticide exposure in California using pesticide use reports and land-use surveys: an assessment of misclassification error and bias. *Environ Health Perspect*. 2003 Oct;111(13):1582–9.
91. Teske ME, Bird SL, Esterly DM, Curbishley TB, Ray SL, Perry SG. AgDRIFT: a model for estimating near-field spray drift from aerial applications. *Environ Toxicol Chem*. 2002 Mar;21(3):659–71.
92. Woods N, Craig IP, Dorr G, Young B. Spray drift of pesticides arising from aerial application in cotton. *J Environ Qual*. 2001 Jun;30(3):697–701.
93. Béranger R. Testicular germ cell tumors : assessing the impact of occupational and environmental exposure to pesticides [doctoral thesis, Santé publique et épidémiologie]. Lyon : Université Claude Bernard - Lyon I; 2014.
94. Desbiolles A, Roudier C, Gorla S, Stempfelet M, Kairo C, Quintin C, et al. Cancer incidence in adults living in the vicinity of nuclear power plants in France, based on data from the French Network of Cancer Registries. *Int J Cancer*. 2018 01;142(5):899–909.

95. Fontana A, Picoco C, Masala G, Prastaro C, Vineis P. Incidence rates of lymphomas and environmental measurements of phenoxy herbicides: ecological analysis and case-control study. *Arch Environ Health*. 1998 Dec;53(6):384–7.
96. Vineis P, Faggiano F, Tedeschi M, Ciccone G. Incidence rates of lymphomas and soft-tissue sarcomas and environmental measurements of phenoxy herbicides. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Mar 6;83(5):362–3.
97. Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect*. 2000 Sep;108(9):873–81.
98. Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect*. 1999 Mar;107(3):205–11.
99. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect*. 2002 Mar;110(3):319–24.
100. Reynolds P, Von Behren J, Gunier R, Goldberg DE, Hertz A. Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:46–54; discussion 5-7.
101. Booth BJ, Ward MH, Turyk ME, Stayner LT. Agricultural crop density and risk of childhood cancer in the midwestern United States: an ecologic study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2015 Oct 15;14:82.
102. Carozza SE, Li B, Elgethun K, Whitworth R. Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States. *Environ Health Perspect*. 2008 Apr;116(4):559–65.
103. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Jan;16(1):93–100.
104. Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res*. 2009 Oct;109(7):891–9.
105. Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 Mar;212(2):186–95.
106. Thorpe N, Shirmohammadi A. Herbicides and nitrates in groundwater of Maryland and childhood cancers: a geographic information systems approach. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2005;23(2):261–78.
107. Walker KM, Carozza S, Cooper S, Elgethun K. Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *J Agric Saf Health*. 2007 Jan;13(1):9–24.
108. Thompson JA, Carozza SE, Zhu L. Geographic risk modeling of childhood cancer relative to county-level crops, hazardous air pollutants and population density characteristics in Texas. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2008 Sep 25;7:45.

109. Malagoli C, Costanzini S, Heck JE, Malavolti M, De Girolamo G, Oleari P, et al. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(8):742–8.
110. Fazzi R, Manetti C, Focosi D, Miligi L, Benvenuti A, Bonari E, et al. Areas with high soil percolation by herbicides have higher incidence of low-grade non-Hodgkin lymphomas. *Ann Hematol*. 2010 Sep;89(9):941–3.
111. Gómez-Barroso D, García-Pérez J, López-Abente G, Tamayo-Uria I, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, et al. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr*. 2016 31;15(1):18.
112. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R. Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicol Lett*. 2014 Oct 15;230(2):157–65.
113. Boccolini P de MM, Boccolini CS, Chrisman J de R, Markowitz SB, Koifman S, Koifman RJ, et al. Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jul;216(4):461–6.
114. Chrisman J de R, Koifman S, de Novaes Sarcinelli P, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 May;212(3):310–21.
115. Yildirim M, Karakilinc H, Yildiz M, Kurtoglu E, Dilli UD, Goktas S, et al. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(6):3461–3.
116. Chen M, Chang C-H, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):719–29.
117. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2011 Sep;68(9):694–702.
118. Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence. *Mutat Res Mutat Res [Internet]*. 2019 Feb 10 [cited 2019 Jun 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574218300887>
119. Nuckols JR, Gunier RB, Riggs P, Miller R, Reynolds P, Ward MH. 2007. Linkage of the California Pesticide Use Reporting Database with spatial land use data for exposure assessment. *Environ Health Perspect* 115: 684-689.
120. Zou B, Wilson JG, Zhan FB, Zeng Y. 2009. Air pollution exposure assessment methods utilized in epidemiological studies. *J Environ Monit* 11: 475-490.
121. Whitehead TP, Metayer C, Ward MH, Colt JS, Gunier RB, Deziel NC, et al. Persistent organic pollutants in dust from older homes: learning from lead. *Am J Public Health*. 2014 Jul;104(7):1320–6.

122. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect*. 2002 Sep;110(9):955–60.
123. Brody JG, Vorhees DJ, Melly SJ, Swedis SR, Drivas PJ, Rudel RA. 2002. Using GIS and historical records to reconstruct residential exposure to large-scale pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12: 64-80.
124. Ritz B, Rull RP. Assessment of environmental exposures from agricultural pesticides in childhood leukaemia studies: challenges and opportunities. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132(2):148–55.
125. Rull RP, Ritz B. Historical pesticide exposure in California using pesticide use reports and land-use surveys: an assessment of misclassification error and bias. *Environ Health Perspect*. 2003 Oct;111(13):1582–9.
126. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis relatif à une demande d'appui scientifique sur les mesures de protection des riverains lors de l'utilisation des produits phytosanitaires. Saisine n°2019-SA-0020; 2019 June 14; Maisons-Alfort, France. Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2019SA0020.pdf?fbclid=IwAR2ynwCh0zIKeuHV8QTBo1B_SLn5DapO7EJycUH38A0RpuD9MrtnsgZmHJo.
127. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Jan;16(1):93–100.
128. Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res*. 2009 Oct;109(7):891–9.
129. Reynolds P, Von Behren J, Gunier R, Goldberg DE, Hertz A. Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:46–54; discussion 5-7.
130. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect*. 2002 Mar;110(3):319–24.
131. Casey R, Brennan P, Becker N, Boffetta P, Cocco P, Domingo-Domenech E, et al. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 Oct;42(15):2570–6.
132. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS Lond Engl*. 1999 May 7;13(7):839–43.
133. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2003 Apr 15;32(5):527–33.

134. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet Lond Engl.* 1964 Mar 28;1(7335):702–3.
135. de-Thé G. Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma worldwide: the causal relationship revisited. *IARC Sci Publ.* 1985;(60):165–76.
136. GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, AMBINDER RF, JARRETT RF, et coll. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997, 70 : 375-382.
137. WEISS LM, MOVAHED LA, WARNKE RA, SKLAR J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989, 320 : 502-506.
138. ANAGNOSTOPOULOS I, HUMMEL M, KRESCHEL C, STEIN H. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virusinfected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 1995, 85 : 744-750.
139. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994 May 5;330(18):1267–71.
140. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet Lond Engl.* 1991 Nov 9;338(8776):1175–6.
141. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004 Sep;95(9):745–52.
142. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006 Dec;131(6):1879–86.
143. Duberg A-S, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology Baltim Md.* 2005 Mar;41(3):652–9.
144. Manns A, Cleghorn FR, Falk RT, Hanchard B, Jaffe ES, Bartholomew C, et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1993 Dec 11;342(8885):1447–50.
145. Uphoff CC, Carbone A, Gaidano G, Drexler HG. HHV-8 infection is specific for cell lines derived from primary effusion (body cavity-based) lymphomas. *Leukemia.* 1998 Nov;12(11):1806–9.
146. Folley JH, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med.* 1952 Sep;13(3):311–21.

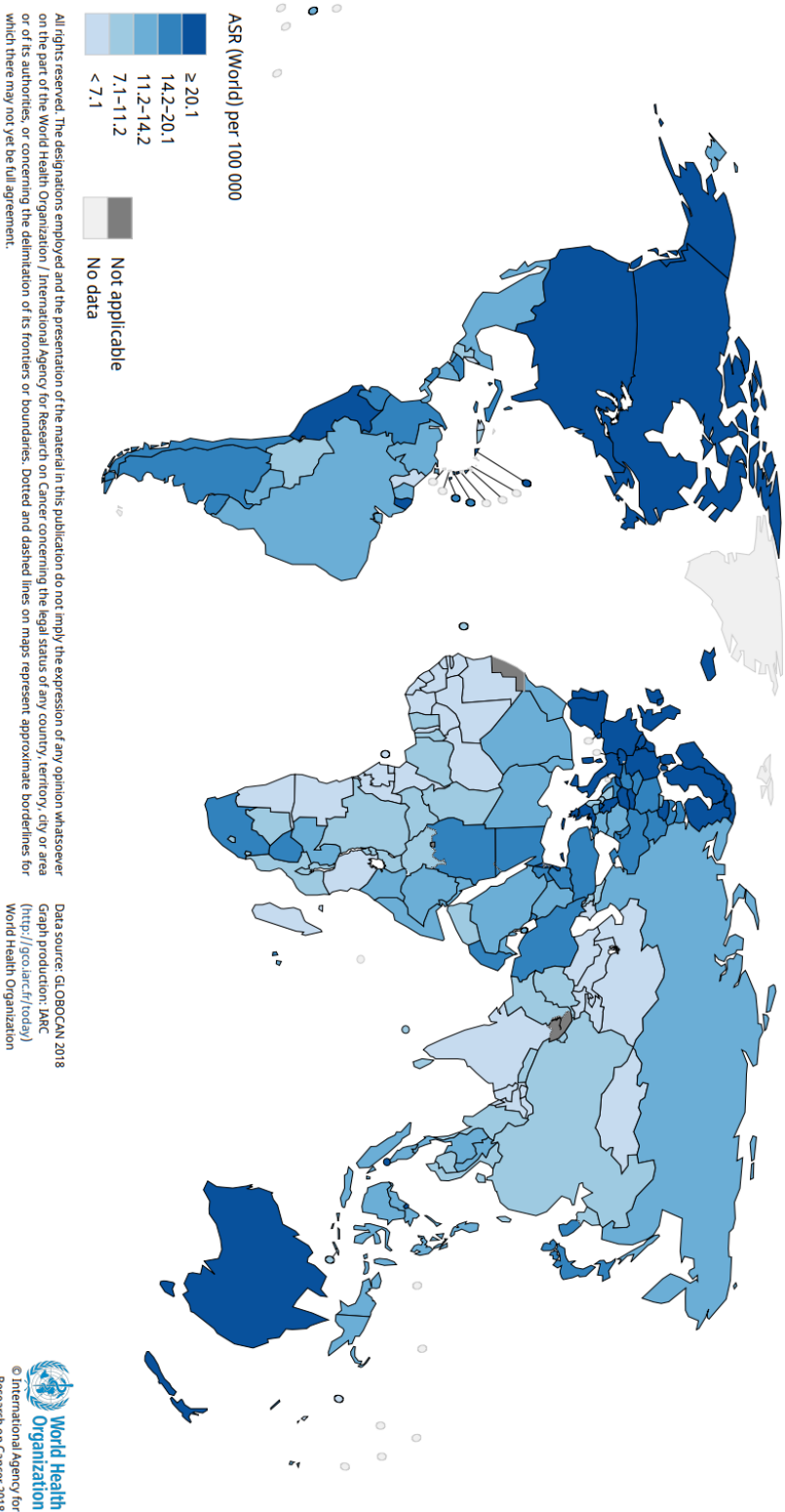
147. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res.* 1996 Jul;146(1):1-27.
148. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res.* 2004 Oct;162(4):377-89.
149. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994 Feb;137(2 Suppl):S68-97.
150. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Lührs H, et al. The German thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res.* 1999 Dec;152(6 Suppl):S64-71.
151. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000.
152. Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol.* 2003 May;79(5):293-309.
153. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997 Feb;70:130-9.
154. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ.* 2005 Jul 9;331(7508):77.
155. Hémopathies malignes de l'adulte et facteurs environnementaux [Internet]. Santé.fr. 2018 [cited 2019 Jul 10]. Available from: <https://sante.fr/hemopathies-malignes-de-ladulte-et-facteurs-environnementaux>
156. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 2000 Sep;83(5):692-8.
157. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiol Camb Mass.* 2000 Nov;11(6):624-34.
158. Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ.* 2005 Jun 4;330(7503):1290.
159. Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S, Yamaguchi N, Akiba S, Honda Y, et al. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer.* 2006 Aug 1;119(3):643-50.

160. Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol.* 1988 Mar;127(3):419–39.
161. Purdue MP, Bakke B, Stewart P, De Roos AJ, Schenk M, Lynch CF, et al. A case-control study of occupational exposure to trichloroethylene and non-Hodgkin lymphoma. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):232–8.
162. Seidler A, Möhner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, et al. Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol Lond Engl.* 2007 Apr 2;2:2.
163. Personal habits and indoor combustions / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: 2009. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; volume 110E).
164. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol.* 2001 Jun 1;153(11):1031–44.
165. Viel J-F, Floret N, Deconinck E, Focant J-F, De Pauw E, Cahn J-Y. Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator. *Environ Int.* 2011 Feb;37(2):449–53.
166. Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K, et al. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet Lond Engl.* 1997 Jul 26;350(9073):240–4.
167. Hagmar L, Welinder H, Lindén K, Attewell R, Osterman-Golkar S, Törnqvist M. An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health.* 1991;63(4):271–7.
168. Teta MJ, Benson LO, Vitale JN. Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br J Ind Med.* 1993 Aug;50(8):704–9.
169. Collins JJ, Lineker GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* 2004 Oct;40(2):81–91.
170. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Nov 5;95(21):1615–23.
171. Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med.* 2004 Mar;61(3):193–200.
172. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. *Lancet Oncol.* 2007 Aug;8(8):679–80.
173. Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med.* 2005 Dec;62(12):822–9.

7 Annexes

Annexe 1.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, both sexes, all ages



Taux d'incidence des principales HM (leucémies, LNH, LH et MM) standardisé sur l'âge par pays en 2018.

Annexe 2. Détail des facteurs de risque d'hémopathies malignes

★ Facteurs familiaux / génétiques

Des agrégations familiales ont été observées pour les hémopathies lymphoïdes, en particulier les LLC et les lymphomes (131).

Également, certaines pathologies génétiques ont été identifiées comme facteurs de risque d'HM (6,8) :

- Des anomalies chromosomiques, comme la trisomie 21 et la maladie de Franconi (en particulier pour la LAM et les SMD)
- Le déficit de p53, appelé syndrome de Li et Fraumeni (en particulier pour la LAM)
- Le syndrome de Bloom (en particulier pour la LAM)
- La neurofibromatose de type 1 (en particulier pour la LAM et les SMD)

★ Immunodépression

Les déficits immunitaires, congénitaux ou acquis, favorisent l'incidence d'hémopathies malignes lymphoïdes (6).

L'ataxie-télangiectasie, une maladie génétique, est reconnue comme facteur de risque de leucémies aiguës (6,8).

L'infection par le VIH est reconnue comme un facteur de risque de LH, de lymphome de Burkitt et de LBDGC (132,133).

La cyclosporine et l'azathioprine, des médicaments immunosuppresseurs, ont été classés comme cancérogènes certains pour l'homme par le CIRC pour les HM (**Tableau 1**).

★ Facteurs infectieux

Le rôle du VIH a été traité dans la partie précédente sur l'immunodépression.

L'infection à EBV est reconnue comme un facteur de risque de lymphome de Burkitt (134,135) et de LH (136–138). Le paludisme semble être un cofacteur pour les lymphomes de Burkitt en Afrique (6).

La bactérie *Helicobacter pylori*, responsable de gastrite chronique, est reconnue comme un facteur de risque de lymphome associé aux muqueuses (lymphome du MALT) de l'estomac (139,140).

L'infection par le VHC est reconnue comme un facteur de risque de LNH (141–143).

L'infection par le virus HTLV-1 est reconnue comme un facteur de risque de leucémie/lymphome T (144).

Le virus HHV8 est reconnu comme responsable de la maladie de Castelman disséminée et de lymphomes des séreuses (145).

★ Facteurs environnementaux

- **Rayonnements ionisants (RI)**

Ils sont utilisés dans le secteur médical (radiothérapie, médecine nucléaire, radiodiagnostic), ainsi que dans des industries (contrôle de soudure ou d'étanchéité, désinfection ou stérilisation pour conservation des aliments, etc.)

Au sein de la cohorte des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, une association positive entre cette exposition externe aux RI et le risque de leucémie (sauf LLC et leucémies T de l'adulte), de LNH et de MM a été mise en évidence, avec un risque plus élevé et un délai de latence plus court en cas d'exposition durant l'enfance (146–149).

Chez les patients exposés aux RI pour des raisons médicales de façon externe (radiodiagnostic, radiothérapie) et/ou interne (médecine nucléaire), une association positive

avec le risque de leucémie a été observée (150,151), ainsi que chez les enfants exposés in utero (152,153).

Chez les professionnels, une association positive avec le risque de leucémie et de MM a été reporté dans une cohorte rétrospective de travailleurs dans l'industrie nucléaire de 15 pays (154). Une augmentation du risque de leucémie est suspectée chez les mineurs d'uranium exposés au radon, mais les résultats des études sont hétérogènes (6).

Les leucémies (LAL, LAM et LMC, mais pas LLC) consécutives à une exposition professionnelle aux RI sont reconnues comme des maladies professionnelles en France (155).

La majorité des études à ce sujet ont montré une relation dose-effet entre les RI et le risque de leucémie (151).

- **Rayonnements non ionisants: champs électromagnétiques extrêmement basse fréquence (CEM-EBF)**

Les CEM-EBF sont générés à proximité des caténares, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif (6).

Il n'existe pas d'argument expérimental en faveur de la cancérogénicité directe de ces champs, qui, contrairement aux radiations ionisantes, n'induisent pas de lésions du génome, même à fortes doses.

Chez les enfants résidant à proximité d'émissions de CEM-EBF, une association positive avec le risque de leucémie a été reportée par deux méta-analyses (156,157). Deux études cas-témoin ultérieures ont conforté ces résultats (158,159). Les données chez l'adulte sont insuffisantes.

- **Benzène, trichloroéthylène et autres solvants organiques**

- Le benzène était utilisé dans de nombreuses synthèses chimiques, comme diluant des encres, peintures et colles, ou encore comme dégraissant dans les secteurs de l'industrie de la chaussure, de l'industrie chimique, de l'industrie du caoutchouc et de l'imprimerie (6). La population générale est également exposée *via* l'essence, les gaz d'échappement et la fumée du tabac (6).

Chez les professionnels, une association positive avec le risque de LAM a été clairement établie (160). Des associations positives avec le risque de LNH, LLC, MM et LMC sont suspectées (3).

Les leucémies (tous types) et les SMP consécutifs à une exposition professionnelle au benzène sont reconnus comme des maladies professionnelles en France (155).

Chez les enfants résidant à proximité de gros axes routiers, une augmentation du risque de leucémie a été reportée par plusieurs études (6).

- Le trichloroéthylène est utilisé dans l'industrie de l'automobile, la production d'adhésif, le nettoyage des composants électroniques, les laboratoires comme réactif/solvant, l'industrie pétrolière et l'industrie de décapants à peinture, enduits et résines de vinyle. Par le passé, il était également utilisé pour extraire les graisses et les huiles naturelles des produits alimentaires, comme solvant dans l'industrie du nettoyage à sec, ainsi que dans l'industrie du textile comme détachant.

Chez les professionnels, des associations positives avec le risque de LNH ont été reportées (161,162).

- En ce qui concerne les autres solvants organiques, leur rôle dans l'incidence des HM est fortement suspecté mais les résultats des études sont hétérogènes (6,77).

- **Chimiothérapies anticancéreuses**

Certaines chimiothérapies anticancéreuses appartenant aux groupes des alkylants et des inhibiteurs des topo-II-isomérases (**Tableau 1**) ont été décrites à de nombreuses reprises comme facteurs de risque de LAM et de SMD 10 à 15 ans après l'exposition (6).

- **Tabagisme**

Le CIRC a reconnu le tabagisme actif comme facteur de risque de LAM et LMC (163).

Chez les enfants, plusieurs études ont montré une association entre le risque de leucémie (et de lymphome) et le tabagisme paternel avant la conception, ainsi que le tabagisme des deux parents pendant l'enfance (mais pas le tabagisme maternel pendant la grossesse) (163).

- **Polychlorobiphényles (PCBs) et dioxines**

Les PCBs sont des composés aromatiques chlorés, largement utilisés par l'industrie avant d'être interdits en 1987. Les dioxines sont des polluants organiques persistants, ce qui signifie qu'elles sont peu biodégradables et s'accumulent dans l'environnement. Elles proviennent des industries et de l'incinération des déchets. Certains PCBs ont les mêmes propriétés que les dioxines (PCBs dioxine-like) (73).

Dans la population générale, une association positive avec le risque de leucémies myéloïdes, LH et LNH a été reportée suite à un accident industriel avec émission de dioxines (164). Une augmentation du risque de LNH a également été reportée à proximité d'un incinérateur d'ordures ménagères (165).

La population générale est également très exposée par voie alimentaire, car les PCBs s'accumulent dans les graisses des animaux de la chaîne alimentaire (73). Un dosage sérique prospectif de PCB plus élevé a été mis en évidence chez les cas de LNH d'une cohorte (166).

- **Oxyde d'éthylène**

Il est utilisé dans l'industrie chimique, notamment pour la synthèse d'éthylène glycol, ainsi que pour la stérilisation des dispositifs médicaux.

Chez les professionnels, des associations avec le risque d'hémopathies lymphoïdes ont été reportées à partir de données de mortalité (167,168).

- **Formaldéhyde**

Il est utilisé par les anatomopathologistes et les embaumeurs, ainsi que dans l'industrie de fabrication du papier et de certaines résines.

Chez les professionnels, plusieurs études de cohortes ont reporté des associations avec l'incidence ou la mortalité par leucémie (169–171).

- **Butadiène 1,3**

Il est utilisé dans la fabrication des polymères dans l'industrie du caoutchouc de synthèse et du latex.

Des augmentations de risque de leucémie et d'hémopathies lymphoïdes ont été reportées (172,173).

- **Pesticides**

Les pesticides sont largement utilisés chez les professionnels du secteur de l'agriculture, mais également dans d'autres branches de métiers, ainsi que par les particuliers à leur domicile (voir chapitre 2.2.5).

Même si certains pesticides ont spécifiquement été identifiées par le CIRC comme cancérogènes certains ou probables concernant les HM (**Tableau 1**), d'autres substances ou classes de substances sont fortement ou très fortement suspectées (voir chapitre 2.5.2).

Annexe 3. Comparaison des unités géographiques utilisées aux États-Unis aux unités existantes en France.

États-Unis			France		
Unité	Superficie moyenne en km ²	Nombre moyen d'habitants	Unité	Superficie moyenne en km ²	Nombre moyen d'habitants
<u>Census Block-group</u>	NC	600 à 3.000	<u>IRIS</u>	NC	1.800 à 5.000
<u>County</u>	3.130	103.554	<u>Canton</u>	159	16.520
<u>District</u>	104.617	3.480.851	<u>Département</u>	6.374	663.000
<u>State</u>	196.680	6.544.000	<u>Anciennes régions</u>	29.263	3.045.000

NC = Non Conn

Annexe 4. Tableau résumant l'ensemble des résultats significatifs concernant des pesticides individuels, des groupes de pesticides et des types de cultures retrouvés dans la revue de la littérature, ainsi que la classification des pesticides selon le CIRC et l'EPA.

HM	Study	Quality score	Country	Crop type	Pesticide, group of pesticides or chemical class*	Target pest class	IARC	EPA
Children								
Leukemia	Reynolds et al. 2005 (103)	9	USA	-	Dicofol (Organochlorine)	Acaricide	3	C
				-	Metam sodium (Carbamate)	Fungicide	-	B
	Reynolds et al. 2002 (99)	7		-	Propargite (Sulfonate)	Acaricide	-	B
	Thorpe et al. 2005 (106)	3		-	Atrazine, Simazine, Alachlor, Metachlor (Triazines and Chloroacetanilides)	Herbicides	3	B-E
	Reynolds et al. 2005 (103)	9		-	Carbamates	Insecticides Herbicides Fungicides	2A-3	B-D
	Rull et al. 2009 (104)	8		-	Triazines	Herbicides	3	C-E
	Booth et al. 2015 (101)	7		Dry beans	ETPC, trifluralin, metolachlor	Herbicides	3	C-E
				Oats	2,4-D, MCPA, glyphosate	Herbicides	2A-2B	D-E
				Sugar beets	Desmedipham, triflurosulfuron methyl, phendipham, clopyralid, tetraconazole	Fungicides, herbicides	-	C-E

				Wheat	-	-	-	-
	Carozza et al.2008 (102)	5		Soybeans	Glyphosate, imazethapyr, pendimethalin, trifluralin, chlorimuron ethyl	Herbicides	2A-3	C-E
	Gomez-Barroso et al. 2016 (111)	7	Spain	Heterogeneous		-	-	-
				Permanently irrigated Vineyards		-	-	-
HL	Carozza et al.2008 (102)	5	USA	Soybeans	Glyphosate, imazethapyr, pendimethalin, trifluralin, chlorimuron ethyl	Herbicides	2A-3	C-E
	Gomez-Barroso et al. 2016 (111)	6	Spain	Permanently irrigated		-	-	-
NHL	Carozza et al.2008 (102)	5	USA	Corn	Atrazine, acetochlor, metolachlor, dicamba, nicosulfuron	Herbicides	2A-2B	C-E
	Gomez-Barroso et al. 2016 (111)	7	Spain	Oats	2,4-D, MCPA, glyphosate, dicamba, chlorsulfuron	Herbicides	2A-2B	D-E
				Fruits		-	-	-
				Heterogeneous		-	-	-
				Permanently irrigated		-	-	-
Adults								
NHL	Fontana et al. 1998 (95)	6	Italy	-	2,4-D & 2,4,5-TP (Phenoxyacetic acid compounds)	Herbicides	2B	D
	Schreinemachers et al. 1999 (98)	4	USA	Wheat, corn and soybean	2,4-D, MCPA, alachlor, metolachlor, atrazine, bentazon, imazethapyr, bromoxynil, cyanazine, dicamba, EPTC, mancozeb, propiconazole, triphenyltin hydroxide (TPTH), trifluralin	Fungicides, herbicides	2B-3	B-E
Leukemia HL	Schreinemachers (2000) (97)	5		Wheat	2,4-D & MCPA	Herbicides	2B	D-E
Children and adults together								

NHL	Fazzi et al. 2010 (110)	4	Italy	-	2,4-D, MCPA, alachlor, trifluralin, atrazine, metamiltron, linuron, chlortoluron, methabenzthiazuron, chloridazon, glyphosate, EPTC, diclofop-methyl	Herbicides	2A-3	B-E
------------	-------------------------	---	-------	---	---	-------------------	-------------	------------

* Lorsque les résultats concernaient des types de cultures, les pesticides utilisés sur celles-ci, lorsqu'ils étaient mentionnés dans la publication, sont indiqués ici à titre indicatif.

RÉSUMÉ

Au cours de 50 dernières années, l'incidence des Hémopathies Malignes (HM) n'a cessé d'augmenter, parallèlement à une utilisation croissante des pesticides agricoles. Plusieurs pesticides ont été classés comme cancérogènes certains ou probables pour l'Homme par l'OMS, dont 6 spécifiquement pour les HM, en se basant sur des populations de travailleurs principalement. Le débat public quant à l'impact sanitaire des pesticides agricoles sur les populations riveraines des cultures a été récemment relancé, notamment en France, qui est le deuxième consommateur de pesticides européen.

L'objectif de cette thèse était de réaliser une revue systématique de la littérature documentant le lien entre l'exposition environnementale résidentielle aux pesticides agricoles et le risque d'HM dans la population générale. L'originalité de ce travail a été la création un score évaluant la qualité méthodologique de chaque étude incluse, en tenant compte du découpage géographique, de la caractérisation de l'exposition, de l'indicateur sanitaire, de la période d'exposition et de la démarche statistique.

Vingt études épidémiologiques ont été incluses, dont 11 écologiques, 8 cas-témoins et 1 cohorte, et dont 12 menées exclusivement chez les enfants. Ces études rapportaient des associations positives statistiquement significatives entre le risque d'HM et l'exposition à certains pesticides individuels, familles de pesticides ou types de cultures. Ces associations étaient cohérentes avec celles retrouvés dans la littérature chez les professionnels et chez les enfants d'adultes exposés. Cependant, la grande disparité des résultats du score calculé reflétait une forte hétérogénéité méthodologique entre les études.

Il apparaît important de poursuivre la réalisation de ce type d'études, avec une standardisation des méthodes notamment concernant la caractérisation de l'exposition, afin d'appuyer la mise en place d'actions de Santé Publique et de réduction des risques.

MOTS-CLÉS : Population générale ; Riverains ; Pesticides agricoles ; Exposition environnementale ; Hémopathies malignes ; Leucémie ; Lymphome ; Revue de la littérature

ABSTRACT

Over the last 50 years, incidence of Haematological Malignancies (HM) has been constantly increasing, concurrently with the expanding use of agricultural pesticides. The WHO classified some pesticides as carcinogenic or probably carcinogenic to Human, of which 6 are specifically associated with HM, mostly based on studies conducted among workers. Public debate on health impact of agricultural pesticides among neighbouring residents has been recently reopened, especially in France, which is the second consumer of pesticides in Europe.

The objective of this thesis was to carry out a systematic review, documenting the link between environmental residential exposure to agricultural pesticides and HM risk in the general population. The originality of this work was to build a score appraising methodological quality of each included study, based on geographical subdivision, exposure assessment, outcome, exposure period and statistical procedure.

Twenty epidemiological studies were included, of which 11 were ecological, 8 case-control and 1 a cohort, and of which 12 were conducted in children. These studies reported statistically significant positive associations between HM risk and some individual pesticides, pesticide classes or crop types. These associations were in line with those reported in the literature among workers or children of exposed parents. Nonetheless, results of the quality score were highly various, what reflected an important methodological heterogeneity across studies.

Such studies should be proceeded with a standardization of the methods, especially concerning exposure assessment, in order to support Public Health programs and risk reduction measures.

KEYWORDS : General population ; Neighbouring residents ; Agricultural pesticides ; Environmental exposure ; Haematological malignancies ; Leukemia ; Lymphoma ; Literature review

DISCIPLINE Médecine, Spécialité Santé publique et médecine sociale

Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde – EPICENE – Inserm U1219 Bordeaux Population Health
Université de Bordeaux – Isped – 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex