



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Laurent TRONCHET

Le 19/11/2001

**TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES MALIGNES ET
PHYTOSANITAIRES
MATRICES EMPLOI-EXPOSITION, MISE AU POINT DE LA
BIBLIOGRAPHIE**

**FONCTIONNEMENT DU GROUPE DE TRAVAIL DANS LE CADRE DE
L'ENQUETE CAS-TEMOINS INTERREGIONALE DE L'EST DE LA FRANCE**

Examineurs de la thèse :

M. PETIET G.	Professeur	Président
M. BEY P.	Professeur	Juge
M. VESPIGNANI H.	Professeur	Juge
Mme LUPORSI E.	Docteur en Médecine	Juge





THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Laurent TRONCHET

Le 19/11/2001

**TUMEURS CEREBRALES PRIMITIVES MALIGNES ET
PHYTOSANITAIRES
MATRICES EMPLOI-EXPOSITION, MISE AU POINT DE LA
BIBLIOGRAPHIE**

**FONCTIONNEMENT DU GROUPE DE TRAVAIL DANS LE CADRE DE
L'ENQUETE CAS-TEMOINS INTERREGIONALE DE L'EST DE LA FRANCE**

Examineurs de la thèse :

M. PETIET G.	Professeur	Président
M. BEY P.	Professeur	Juge
M. VESPIGNANI H.	Professeur	Juge
Mme LUPORSI E.	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle:

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELY
Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du conseil National des Universités)

=====

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section: MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN- Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section: (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2ème sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section: (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio vasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section: (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA - professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section: INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section: (*Bactériologie - Virologie; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI - Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section: DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section: SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section: SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section: MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64ème section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section: BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section: BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68ème section: BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC

Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Claude HURIET

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur René-Jean ROYER

Professeur Pierre GAUCHER

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University,, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology, (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University,, Nashville (U.S.A)

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Guy PETIET,

Professeur de Médecine du Travail et des Risques Professionnels.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous avons pu apprécier au cours de notre passage dans votre unité des consultations de pathologie professionnelle la qualité de votre formation.

Soyez-en à jamais remercié.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Pierre BEY

Professeur de Radiothérapie

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous nous portez en acceptant d'être notre juge.

Veillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance et de notre grand respect.

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur de Neurologie

Vous avez accepté avec enthousiasme de parfaire le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus profonds remerciements.

Madame le Docteur Elisabeth LUPORSI

Docteur en Médecine,

Oncologue statisticien

Vous avez accepté de diriger ce travail. Votre écoute, vos conseils et vos remarques nous ont permis de mener à bien cette thèse.

Veillez croire ici en notre plus profonde gratitude.

A mes parents, Jean-Pierre et Simone

A Isabelle, ma sœur

A tout le reste de ma famille

Pour tout l'amour qu'ils m'ont témoigné et leur soutien sans faille

A mes amis Yves Darty, Mélanie Mercier, Denis Belhomme, Brice Loddé, Anne Gerling, Patrick et Sandrine Hallonet, Benoît Weeger, Marion et Cyrille Acheriteguy

Pour leur soutien et leur sincérité

A Christophe Collomb, Cécile Vallayer, Michel Aptel, Jean-Bernard Gallay, Xavier Martin, Pierre Clavel
Pour leur aide et leur précieuse collaboration

SERMENT

"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. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	18
I- LES MATRICES EMPLOI-EXPOSITION	19
1- DÉFINITION.....	19
2- REVUE DE BIBLIOGRAPHIE.....	19
2.1- <i>Matrices emploi-exposition et champs électromagnétiques</i>	20
2.1.1- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi exercé et une catégorisation qualitative à un niveau d'exposition	20
2.1.2- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi exercé et des mesures de référence de champs électromagnétiques à des postes de travail comparables.....	22
2.1.3- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi et des mesures au poste de travail.....	26
2.1.4- Principales critiques formulables sur les matrices emploi-exposition appliquées aux champs électromagnétiques	31
2.2- <i>Matrices emploi-exposition et radiofréquences</i>	33
2.3- <i>Matrices emploi-exposition et phytosanitaires</i>	35
3- PRINCIPES DE L'ÉLABORATION DE LA MATRICE EMPLOI-EXPOSITION AUX PHYTOSANITAIRES DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS TCPM EN RÉGION EST DE LA FRANCE.....	37
II- MISE AU POINT DE LA BIBLIOGRAPHIE	41
1- CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL ET TUMEURS CÉRÉBRALES MALIGNES PRIMITIVES.....	41
1.1- <i>Revue de bibliographie épidémiologique</i>	41
1.1.1- Bibliographie plus particulièrement consacrée aux champs électromagnétiques de fréquence inférieure ou égale à 100 kHz.....	53
1.1.2- Bibliographie consacrée aux champs électromagnétiques de fréquence comprise entre 100 kHz et 300 GHz.....	56
1.2- <i>Cas particulier des téléphones portables et radio fréquences</i>	58
1.2.1- Effets physiologiques.....	58
1.2.2- Revue de bibliographie d'études épidémiologiques sur les téléphones portables et la survenue de tumeur cérébrale maligne	59
1.3- <i>Conclusion sur la mise au point de la revue de bibliographie sur les champs électromagnétiques et le cancer du cerveau</i>	60

2-	PHYTOSANITAIRES ET TUMEURS CÉRÉBRALES MALIGNES.....	61
2.1-	<i>Insecticides, fongicides, herbicides et cancérogenèse (165) (45).....</i>	61
2.2-	<i>Principaux groupes chimiques de pesticides.....</i>	62
2.3-	<i>Exposition professionnelle aux insecticides, fongicides et herbicides.....</i>	63
2.3.1-	Professions agricoles	63
2.3.2-	Professions non agricoles.....	63
2.4-	<i>Etudes épidémiologiques se rapportant directement ou indirectement aux phytosanitaires et aux tumeurs cérébrales malignes.....</i>	64
2.4.1-	Etudes de séries de cas.....	64
2.4.2-	Etudes de registres et études environnementales	66
2.4.3-	Etudes cas-témoins	71
2.4.4-	Etudes de cohortes.....	79
2.4.4.(1)	Cohortes de salariés d'usines de production de pesticides	80
2.4.4.(2)	Cohortes de travailleurs applicateurs de pesticides	87
2.4.4.(3)	Agriculteurs et travailleurs agricoles	95
2.5-	<i>Méta Analyses.....</i>	103
2.6-	<i>Conclusions sur les liens entre tumeurs cérébrales primitives et phytosanitaires.....</i>	109
3-	SOLVANTS ET TUMEURS CÉRÉBRALES	109
3.1-	<i>Solvants et peintures.....</i>	110
3.2-	<i>Pesticides, herbicides, fongicides et solvants.....</i>	116
3.3-	<i>Etudes épidémiologiques évaluant les solvants et le risque de tumeur cérébrale.....</i>	117
4-	TUMEURS CÉRÉBRALES ET NITROSAMINES	121

III-DYNAMISME DU GROUPE DE TRAVAIL DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS TUMEURS CÉRÉBRALES ET EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES.....123

1-	RAPPELS SUR L'ÉTUDE CAS TÉMOINS TUMEURS CÉRÉBRALES ET EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES.....	123
1.1-	<i>Les centres</i>	124
1.2-	<i>Appariement cas et témoins.....</i>	124
1.3-	<i>Questionnaire sur l'historique professionnel et questionnement sur l'exposition aux produits chimiques éventuels.....</i>	124
1.4-	<i>Recueil de données extra-professionnelles.....</i>	125
2-	PROTOCOLE D'ÉVALUATION ET DE VALIDATION DES DIFFÉRENTES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL.....	126
2.1-	<i>Protocole d'évaluation des expositions professionnelles.....</i>	126

2.2- Validation par rapport à un groupe d'experts.....	127
3- PROTOCOLE D'ÉVALUATION DES DIFFÉRENTES EXPOSITIONS EXTRA PROFESSIONNELLES ET CALCUL D'UN SCORE GLOBAL D'EXPOSITION	128
4- CONFRONTATION AUX DONNÉES DISPONIBLES SUR L'EXPOSITION AUX PRODUITS CHIMIQUES RAPPORTÉE DANS LES QUESTIONNAIRES ET DÉTERMINATION D'UN NIVEAU D'EXPOSITION AUX FACTEURS DE RISQUE CONSIDÉRÉS	128
5- TEST DE COHÉRENCE (KAPPA) EFFECTUÉ AU SEIN DU GROUPE DE TRAVAIL.....	129
6- ELABORATION D'UNE GRILLE DE NIVEAUX D'EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES	130
IV- CONCLUSION.....	131
V- BIBLIOGRAPHIE.....	134
Annexes	156

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I Catégories d'emploi classées conformément à l'exposition présumée aux champs électromagnétiques	21
Tableau II Exemples de combinaisons entre titre d'emploi et environnement de travail parmi les employés des compagnies d'électricité, classés en fonction de l'exposition moyenne aux champs électromagnétiques de type 50 Hz.....	24
Tableau III Liste de titres d'emplois dans le secteur de l'électricité	30
Tableau IV Exemple de classification par l'avis d'un expert en catégories d'exposition aux champs électromagnétiques.....	30
Tableau V Etudes incluses dans la Méta Analyse de Kheifets et al. [1995](86) étudiant la relation entre tumeurs du système nerveux central et exposition aux champs électromagnétiques.	43
Tableau VI Résultats de 4 études concernant le risque de cancer du cerveau et l'exposition aux champs électromagnétiques de basse fréquence de 16 2/3-Hz	56
Tableau VII Etudes de séries de cas concernant l'exposition aux produits phytosanitaires et tumeurs cérébrales	65
Tableau VIII Etudes épidémiologiques environnementales et de registre concernant les phytosanitaires et le risque de tumeur cérébrale.....	69
Tableau IX: Etudes cas témoins évaluant directement ou indirectement la relation entre pesticides et cancer du cerveau.....	75
Tableau X Etudes de cohortes de salariés travaillant à la production de pesticides ayant évalué l'incidence ou la mortalité par tumeur cérébrale maligne	83
Tableau XI Etudes de cohorte étudiant la relation entre exposition aux phytosanitaires chez les travailleurs applicateurs de pesticides et le cancer du cerveau	90
Tableau XII Etudes de cohorte étudiant la relation entre exposition aux phytosanitaires chez les agriculteurs et travailleurs agricoles et le cancer du cerveau.....	99
Tableau XIII Types de peintures et rapports de quantités de solvants émis (d'après Charretton 1987)	115
Tableau XIV Solvants contenus dans les peintures en phase solvant pour lesquels il existe une suspicion de lien avec la survenue de TCPM dans la littérature	116



INTRODUCTION

Faisant suite à la mise en place d'une étude cas témoins dans l'Est de la France (Champagnes - Ardennes, Alsace, Lorraine, Bourgogne) en 1997 qui visait à évaluer le risque encouru de développer une tumeur cérébrale primitive maligne (TCPM) par les personnes utilisant des produits phytosanitaires et à développer une matrice-emploi exposition pour les substances phytosanitaires, ce travail a pour origine plusieurs objectifs. En premier lieu, il apparaissait important de faire le point sur les différents types de matrices-emploi exposition telles qu'elles peuvent être relevées dans la littérature internationale, et qui se sont intéressées à l'évaluation de l'exposition, en particulier professionnelle, à des facteurs de risque fortement suspectés d'être à l'origine du développement de TCPM chez l'adulte, tels qu'ils avaient été identifiés dans un précédent travail (37), et sur lesquels cette étude cas-témoins se focalise actuellement. Ces facteurs de risque comprenaient bien sûr l'exposition aux produits phytosanitaires, dominés par les pesticides, fongicides et herbicides, ainsi que des facteurs dit "de confusion", constitués de l'exposition aux champs électromagnétiques, l'exposition aux solvants et l'exposition aux composés nitrosaminés. Il nous est apparu important d'examiner les méthodologies utilisées pour construire ces matrices emploi-expositions dans la littérature, en particulier en refaisant le point sur celles mises en œuvre pour évaluer l'exposition de certains groupes socio-professionnels aux facteurs de risque cités plus haut, dans le cadre d'études s'intéressant aux facteurs de risque de tumeurs cérébrales ou parfois d'autres cancers. A cela s'ajoutait l'intérêt de comparer les méthodologies utilisées à celle mise en place dans le cadre de l'étude.

En deuxième lieu, ce travail refait le point, pour chaque facteur de risque cité plus haut, des publications épidémiologiques, en particulier professionnelles, parues dans la littérature internationale et traitant du risque de développement de tumeur cérébrale primitive maligne chez l'adulte.

Ainsi, seront revus successivement :

- les champs électromagnétiques englobant champs électromagnétiques de basse fréquence et radio fréquences, avec une partie concernant les téléphones mobiles,
- les produits phytosanitaires englobant pesticides, herbicides et fongicides,
- les solvants, en faisant notamment le point sur la présence de ces produits dans les peintures et la formulation des produits phytosanitaire, expliquant la complexité d'étudier individuellement plusieurs facteurs de risque "confondants entre eux",
- les nitrosamines.

La dernière partie se consacrera à l'étude cas-témoin telle qu'elle a été organisée il y a maintenant 4 ans, son fonctionnement ainsi que les protocoles de validation mis en place.

I- Les matrices emploi-exposition

1- Définition

Pour tenter d'assigner une exposition plus clairement établie à des composés toxiques au sein d'une population professionnellement exposée, une idée couramment retenue est de proposer l'utilisation d'une matrice emploi-exposition.

La matrice emploi-exposition est un outil permettant d'évaluer les expositions professionnelles potentielles liées à l'exercice d'un emploi. Elle peut être schématisée sous forme d'un tableau croisé dans lequel les lignes correspondent à une liste d'emplois et les colonnes à des agents de l'environnement professionnel. Entre chaque emploi et agent de l'environnement professionnel, est généralement attribué une probabilité ou un degré quantitatif d'exposition.

2- Revue de bibliographie

Les essais pour constituer des matrices emploi-exposition sont nombreux dans la littérature internationale : elles visent pour la plupart à mieux cerner l'exposition de catégories de travailleurs à des agents de l'environnement professionnel, parfois de manière quantitative, en cherchant précisément à gommer des variations inter-individuelles d'exposition au sein d'une même catégorie socio-professionnelle, voire à corriger des variations d'exposition dans le temps pour des catégories identiques de travailleurs.

Ces matrices emploi-exposition ont été proposées afin de mettre en évidence l'éventualité d'effets dose-réponse, en déterminant des expositions précises pour différentes catégories de travailleurs, ou des doses d'exposition cumulées, et en recherchant des corrélations avec la survenue d'effets précis sur la santé (telle que la survenue de tumeurs cérébrales malignes primitives).

La revue de littérature suivante expose les différentes orientations choisies par les auteurs pour appliquer des matrices emploi-exposition à différentes études (études de cohortes, dont des études issues d'enquêtes rétrospectives basées sur l'analyse de certificats de décès,

registres du cancer, ou issues d'études cas-témoins, le plus souvent dérivées elles même des cohortes précédentes) analysant les rapports entre champs électromagnétiques et cancer, ainsi que pesticides et cancer.

2.1- Matrices emploi-exposition et champs électromagnétiques

Différentes approches dans la manière de construire ces matrices emplois exposition peuvent être dégagées ; en particulier concernant les champs électromagnétiques, ces matrices se distinguent les unes des autres par leur complexité, en débutant par des matrices estimant des niveaux d'exposition plutôt d'ordre qualitatif (ex : nulle, faible, moyenne, élevée) et qui fait appel à des avis d'experts pour juger de l'appartenance à telle ou telle catégorie, jusqu'à mesurer, à l'aide de la métrologie (dosimétrie), des niveaux d'exposition ou des cumuls d'exposition sur une période de temps donnée pour une catégorie de travailleurs donnée, puis à extrapoler ces résultats pour construire une matrice emploi-exposition en déduisant des niveaux d'exposition d'ordre quantitatif.

2.1.1- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi exercé et une catégorisation qualitative à un niveau d'exposition

A travers une étude épidémiologique explorant l'association entre travail et apparition de cancer du cerveau par les données fournies par les certificats de décès de 951 adultes mâles résidents du Maryland (U.S.A.), Lin et al. [1985] (94) construisent une matrice emploi exposition et mettent en évidence une augmentation de l'odd ratio pour la survenue de tumeurs malignes cérébrales positivement reliée à des niveaux d'exposition aux champs électromagnétiques.

Il s'agit d'une matrice emploi-exposition construite sur un "modèle qualitatif" : les différentes catégories d'industries et titre d'emplois exercés par les patients atteints de tumeur cérébrale maligne ainsi que des témoins exempts de tumeur maligne sont groupés, selon un niveau d'exposition probable aux champs électromagnétiques, en quatre catégories : certaine, probable, possible, ou pas d'exposition (voir **Tableau I**).

L'ensemble des catégories d'exposition est déterminé par un groupe d'experts, cas et témoins étant assignés à ces différentes catégories par deux personnes "aveugles" au statut des personnes (témoins ou cas).

Tableau I Catégories d'emploi classées conformément à l'exposition présumée aux champs électromagnétiques

Catégorie A exposition certaine	Compagnies électriques et compagnies du téléphone : hommes de services, ligneurs, contremaîtres, dépanneurs. Trains et télécommunications : techniciens, électriciens, technicien électroniques,... (Etc.)
Catégorie B exposition probable	Electricien non spécifié. Dispatcher. Technicien non spécifié dans l'industrie électrique, électronique, aéronautique, télécommunications. Réparateurs (télévision, radio, électronique,...). Soudeurs (Etc...)
Catégorie C exposition possible	Policier, pilotes. Employés dans compagnies ferroviaires et télécommunications (non spécifiés). Mécaniciens, machinistes, réparateurs, hommes de maintenance, chaudronniers. Ouvriers de l'industrie sidérurgique, plombiers, charpentiers (Etc...)
Catégorie D pas d'exposition	Tous métiers autres que ceux précisés dans les précédentes catégories

Cette matrice de type qualitative a permis aux auteurs de relever un accroissement de la probabilité de relation positive entre tumeur cérébrale maligne et niveaux d'exposition aux champs électromagnétiques (CEM) ; de même, l'étude des différents groupes de sujets a

permis de mettre en évidence une moyenne d'âge de décès plus basse pour le groupe de sujets à exposition élevée, permettant aux auteurs d'avancer l'hypothèse que l'exposition aux champs électromagnétiques puisse être associée à une pathogenèse de tumeurs cérébrales malignes.

Cependant, la critique principale que les auteurs eux-même tenaient sur leur méthodologie tient dans la mauvaise appréciation de l'exposition aux champs électromagnétiques qui risquait d'avoir été fait dans leur étude : l'appréciation de l'exposition ne se réfère pas à des mesures quantitatives, il n'est tenu compte que des titres d'emplois, sans tenir compte des variabilités d'exposition dans le temps, ainsi que de la multitude des différents environnements de travail, les variabilités dans les tâches accomplies.

2.1.2- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi exercé et des mesures de référence de champs électromagnétiques à des postes de travail comparables

Johansen et Olsen [1998] (82), dans une étude épidémiologique rapportant l'incidence du cancer dans une cohorte d'employés appartenant à 99 compagnies de services de l'électricité danoises, ont croisé des données individuelles portant sur le type d'emploi et l'exposition aux champs électromagnétiques et des données provenant du registre du cancer danois.

Une matrice emploi-exposition a été établie qui différenciait 25 titres d'emplois distincts rapportés par ces différentes compagnies ainsi que 19 environnements de travail différents. Chacune des 475 combinaisons de titre d'emplois avec les différents environnements de travail a été rapportée à un niveau moyen d'exposition aux champs électromagnétiques de fréquence 50 Hz pendant une journée de travail. Johansen et Olsen ont ainsi groupé en cinq catégories d'exposition l'ensemble des travailleurs : exposition "de fond", exposition basse, exposition moyenne, exposition élevée, exposition inconnue (voir Tableau II). Chacune de ces catégories a été définie en partie par des séries de mesures de référence effectuées pendant 24 heures dans une étude précédente (par l'utilisation de dosimètres personnels mesurant champs électriques et champs électromagnétiques) auprès de 129 employés travaillant dans 6 compagnies danoises différentes, et en partie sur des appréciations portées par les ingénieurs experts construisant la matrice emploi-exposition. Aussi cette matrice n'a-t-elle pas incorporé de nouvelles mesures quantitatives concernant l'étude propre de Johansen et Olsen. Bien que se référant à des mesures quantitatives par rapport à l'étude de Lin et al. (94), celle de Johansen et Olsen a attribué pour chaque individu un niveau d'exposition aux champs électromagnétiques basée sur des relevés effectués dans d'autres environnements de travail et à une période ne correspondant pas nécessairement à la période d'emploi de celui-ci ; d'autre

part, l'estimation d'exposition a été faite par rapport à la dénomination du premier emploi déclaré par la personne ; même si les employés ont été peu nombreux à changer d'emploi en cours de carrière au sein de ces compagnies, cela représente une source d'erreur dans l'estimation de l'exposition. Il en existe une autre représentée par la variabilité éventuelle de l'exposition aux champs électromagnétiques dans le temps aux mêmes postes de travail.

Dans leur étude, Johansen et Olsen ne retrouvent pas de lien entre exposition aux champs électromagnétiques et cancer du cerveau quelle que soit la catégorie d'exposition et le temps passé depuis la date du premier emploi pour l'individu : les auteurs, malgré l'impossibilité méthodologique de préciser l'exposition en fonction de l'historique de carrière, et l'erreur apportée par des mesures d'exposition de référence effectuées antérieurement à l'étude et dans des environnements de travail potentiellement différents, remarquent que ce manque d'exactitude ne peut expliquer seul un risque relatif inférieur à 1, en particulier pour les tumeurs cérébrales malignes, à priori associées à un risque de survenue accru dans le contexte de l'exposition aux champs électromagnétiques.

A leur sens, les informations qui sont collectées sur les titres d'emplois et sur la durée totale de travail au sein de la compagnie ainsi que sur une matrice emploi-exposition basée sur une estimation de l'exposition aux champs électromagnétiques réalisée par des experts sont suffisamment sensibles pour limiter les erreurs d'estimation d'exposition.

**Tableau II Exemples de combinaisons entre titre d'emploi et environnement de travail
parmi les employés des compagnies d'électricité, classés en fonction de l'exposition
moyenne aux champs électromagnétiques de type 50 Hz**

Catégorie d'exposition (μT), environnement de travail, classification emploi	Titre de l'emploi
Haute exposition $\geq 1,0 \mu T$	
Station de distribution Département lignes de tension aériennes Station de production et de transmission	Electricien/ employé de maintenance/... Technicien/ raccordeur de câbles/... Assistant technique/ ...
Exposition moyenne (0,3-0,99 μT)-	
Maintenance (production et transmission) Nettoyage (production et transmission) ...	Technicien... Ouvrier de maintenance
Exposition faible (0,1-0,29 μT)	
Administration (production et transmission) ...	Assistant technique ...
Exposition de fond ($\leq 0,09 \mu T$)	
Administration (distribution)	Manageur/ homme de service/....

μT : micro Tesla.

Nota : Un champ magnétique se produit lorsqu'il y a déplacement de charges électriques, c'est-à-dire en présence d'un courant électrique. Les champs magnétiques agissent sur les charges en mouvement. Ils sont mesurés en ampères par mètre (A/m), mais *ils sont généralement caractérisés par l'induction magnétique correspondante qui s'exprime en teslas (T), milliteslas (mT) ou microteslas (μT)*.

Dans certains pays, on emploie couramment une autre unité, le gauss (G) pour mesurer l'induction magnétique (10 000 G = 1T, 1 G = 100 FT, 1 mT = 10 G, 1 μT = 10 mG). Tout appareil électrique en fonctionnement, c'est-à-dire dans lequel circule un courant électrique, possède un champ magnétique associé qui est proportionnel à l'intensité du courant. Le champ est maximal à proximité de l'appareil et diminue avec la distance. Les champs magnétiques ne sont pas arrêtés par la plupart des matériaux courants.

Tynes et al. [1994] (155) ont proposé de même une matrice emploi-exposition basée sur le titre de l'emploi.

Afin d'étudier si l'incidence du cancer chez les travailleurs de centrales hydroélectriques en Norvège est liée à l'exposition aux champs électriques et électromagnétiques, Tynes et al. ont étudié une cohorte de 5088 hommes ayant travaillé pendant au moins un an entre 1920 et 1991 dans une des huit centrales hydroélectriques en Norvège, où les travailleurs sont notamment exposés à des champs électromagnétiques basse fréquence.

Une matrice emploi-exposition a été construite, basée sur une liste de titres d'emplois et une description des emplois tenus pour chaque compagnie par des employés expérimentés (pouvant relever le temps passé aux différents emplois et l'exposition concomitante à l'intérieur de chaque emploi). Ici encore des mesures de référence de champs électromagnétiques ont été relevées sur des sites de travail pertinents au sein de deux grandes compagnies par deux ingénieurs, mais cette fois sans utiliser de dosimètres individuels. Ces mesures de référence ont été reliées aux différents emplois afin de réaliser une estimation courante et passée de l'exposition moyenne aux champs électromagnétiques (en μ Tesla) pour chaque titre d'emploi.

En revanche, Tynes et al. ont intégré à leur matrice emploi-exposition une estimation de la carrière complète (tous les travaux effectués) pour chaque membre de la cohorte par l'intermédiaire des renseignements apportés par des salariés en activité ou à la retraite dans chaque compagnie. Ces "historiques de travail" ont alors servi à pondérer les données de mesures d'exposition précédentes pour les différents titres d'emplois. L'exposition cumulée de chaque membre de cohorte, depuis l'embauche jusqu'à la fin d'activité ou la fin du suivi, a été alors estimée.

Tynes et al. ont donc tenté de diminuer l'erreur dans l'estimation de l'exposition (variabilité dans le temps) à travers une collecte de l'historique de travail pour chaque travailleur ; cependant, pour les auteurs, un recueil précis de l'historique du travail ne peut donner d'information sur les différences d'exposition parmi les travailleurs au sein de la même catégorie de travail (puisque aucune mesure quantitative faite dans le passé n'est disponible) ; pour eux, le risque est de ne pas mettre en évidence une vraie relation exposition-réponse.

Tynes et al. ne retrouvent pas en tout cas de relation entre tumeur cérébrale et champs électromagnétiques.

2.1.3- Matrices emploi-exposition basées sur le titre de l'emploi et des mesures au poste de travail

Sahl et al. [1993] (133) ont proposé une matrice emploi-exposition dérivée de mesures individuelles aux postes de travail. Ces auteurs ont réalisé une étude épidémiologique évaluant la mortalité par cancer pour les leucémies, tumeurs cérébrales malignes et lymphomes dans une étude de cohorte de 36.221 travailleurs dans la production et la distribution d'électricité.

En premier lieu ils ont repris les titres d'emplois en réunissant ceux-ci dans des catégories homogènes afin de fournir des groupes consistants tenant compte des changements historiques (procédés, environnements,...) dans les tâches effectuées prenant en considération des historiques d'expositions.

En plus de chercher à déterminer quels emplois un travailleur tenait réellement, les auteurs ont construit une classification de l'exposition basée sur le temps passé à chaque travail et l'intensité relative de l'exposition. Pour ce faire, des mesures de champs électromagnétiques ont été pratiquées en recueillant par la dosimétrie auprès de 776 travailleurs de la production et la distribution électrique à l'intérieur des compagnies concernées un échantillon représentatif de mesures par emplois. Les auteurs ont ainsi recueilli une estimation moyenne, un score spécifique d'exposition, en pondérant ces mesures par le temps passé par le salarié au sein de cet emploi.

Par cette méthodologie plus complexe, les auteurs n'ont pas relevé d'association consistante entre travail dans un environnement d'exposition forte aux champs électromagnétique et décès par tumeur cérébrale maligne.

Thériault et al. [1994] (149) ont également développé une matrice emploi-exposition similaire. Thériault et al. ont mené une étude cas témoins dérivée de trois cohortes de travailleurs dans des compagnies d'électricité : 170.000 hommes d'EDF-GDF, 31.543 d'Ontario Hydro et 21.749 d'Hydro Québec dont les cas de cancer ont été observés dans la période 1970-1989. Chaque participant de l'étude cas-témoins a vu son exposition cumulative aux champs électromagnétiques estimée selon des mesures de référence appréciées par des recueils de dosimétrie (dosimètre individuel) effectués auprès de 2066 travailleurs s'adonnant à des tâches similaires. Parallèlement, Thériault et al. ont également procédé à l'estimation de l'exposition aux champs électromagnétiques dans le passé selon les usages de travail antérieurs. La démarche est donc comparable à Sahl et al. (133), mais elle porte en l'occurrence sur une cohorte beaucoup plus importante : dans l'étude de Thériault et al., une élévation du risque de développer une tumeur cérébrale (OR=1,95, 95% CI 0,76-5,00), non

significative pour les auteurs, a été relevée pour les salariés chez qui l'exposition cumulée aux champs électromagnétique se situait autour du 90^e percentile (15,7 μ T- année).

Savitz et Loomis [1995] (138) ont eux aussi établi une matrice emploi-exposition basée sur le même modèle : étudiant une cohorte de 138.905 hommes employés dans 5 grandes compagnies d'électricité aux états Unis entre 1950 et 1986, ils ont croisé les historiques individuels de travail avec les données de 2842 mesures de champs électromagnétique de référence au poste de travail. Ces mesures ont également servi pour estimer des expositions moyennes à l'intérieur de catégories d'emplois ; leur nombre a été choisi en fonction de l'importance de la compagnie considérée et de l'exposition présumée par les experts dans les différentes classes d'emplois, subdivisant celles-ci en catégories de basse, moyenne et haute probabilité d'exposition.

Un autre intérêt de ce type de matrice est d'observer également le risque relatif à travers des fenêtres de temps d'exposition croisées avec les différents niveaux d'exposition ; en particulier, Savitz et Loomis remarquent un risque accru de tumeur maligne cérébrale égal à 1,94 par μ Tesla-année d'exposition aux champs électromagnétiques dans la fenêtre 2-10 ans après le début de carrière pour l'ensemble des travailleurs (risque de 2,56 pour ceux faisant partie de la catégorie d'emploi la plus exposée). L'étude de Savitz et Loomis est donc quelque peu discordante dans ses résultats avec les études de méthodologies comparables de Sahl et al. et de Thériault et al. . Pour les auteurs, le manque de références biologiques claires pour sélectionner des indices pertinents d'exposition aux champs électromagnétiques (indices où tel ou tel effet biologique arrive avec une forte probabilité) ou des fenêtres d'exposition pertinentes, fait que les différents enquêteurs pratiquent une série de choix arbitraires quoique bien documentés.

Les types d'instruments utilisés (dosimètres "temps intégrateurs", "continus"), les différentes approches pour grouper en catégories d'exposition les travailleurs, les critères de sélection utilisés pour sélectionner des mesures d'expositions représentatives au poste de travail (randomisés chez Savitz et Loomis , non randomisés chez les autres auteurs,...), l'utilisation statistique des données pour classifier et analyser l'exposition sont autant de facteurs possibles d'hétérogénéité dans les résultats finaux.

Ces matrices, si elles améliorent la classification des expositions en matière de champs électromagnétiques et permettent l'observation de l'exposition par " fenêtre de temps", ne peuvent déterminer en définitive une relation certaine entre cancer du cerveau et champs électromagnétique pour Savitz et Loomis : pour ceux ci s'est établi la conviction de la nécessité de reconstruire au plus près l'historique de l'exposition des individus ou de recourir à

des marqueurs biologiques nouveaux, permettant de faire un lien entre exposition et apparition de la maladie.

Harrington et al. [1997] (68) ont également utilisé dans une publication récente une matrice emploi-exposition similaire aux précédentes : identifiant 112 cas de tumeurs cérébrales malignes primitives confirmées dans une cohorte de 84.018 hommes et femmes employés dans une grande compagnie d'électricité d'Angleterre (et ses successeurs privatisés à partir de 1991), ils ont conduit une étude cas-témoins dérivée d'une enquête de mortalité (certificats de décès). Ils ont utilisé de même une matrice emploi exposition combinant les données de mesures de référence d'exposition aux champs électromagnétiques effectuées auprès de 258 travailleurs portant un dosimètre pendant une semaine (effectuant différents emplois dans des compagnies d'électricité et fréquentant différents environnements de travail) et des données concernant les historiques de travail. Onze catégories d'emplois ont pu donc être dégagées par deux experts, ingénieurs expérimentés, qui ont procédé par la suite pour chaque personne de la cohorte à un classement dans une catégorie se rapprochant le plus de l'environnement de chaque travail effectué par celle-ci.

Les historiques d'exposition des cas de tumeurs cérébrales malignes primitives ont été comparés avec 654 témoins issus de la cohorte : cependant, le risque de mortalité par cancer du cerveau pour les sujets avec une estimation d'exposition cumulée importante (5,4- 13,4 μ T) par rapport à des sujets avec une exposition cumulée moins importante (0,00-5,3 μ T) était non significatif (1,04, 95% CI 0,60-1,80). Pour les sujets les plus exposés, le risque relatif était seulement de 0,95 (95% CI 0,54-1,69).

En particulier, les auteurs n'ont pas relevé d'association positive entre tumeur cérébrale maligne et champs électromagnétiques, même en ne considérant que l'exposition cumulée reçue dans les cinq ans précédant la date du diagnostic pour les cas.

Les auteurs rappellent cependant les critiques qui peuvent être appliquées à de telles matrices emploi-exposition, déjà évoquées auparavant : les difficultés pour obtenir des détails sur l'historique des carrières professionnelles, en particulier dans cette enquête cas-témoin issue d'une enquête de mortalité, l'évaluation des expositions faites avec un nombre de mesures limitées, l'impossibilité de disposer de mesures d'exposition anciennes, les larges variations observées en fin de compte dans les estimations finales d'exposition à l'intérieur des 11 catégories d'emploi définies (variations d'exposition au sein d'un même groupe d'emploi).

Citons encore deux études suédoises récentes ayant utilisé une matrice emploi-exposition basée en partie sur des mesures au poste de travail : Floderus et al. [1999] (57) ont mené une étude sur une large cohorte de 1.596.959 hommes et 806.278 femmes afin d'explorer par une approche rétrospective la relation entre champs électromagnétiques et cancer de localisation

spécifique et tout site confondu ; utilisant des *données sur l'emploi exercé* (recensement de 1970), les *données de registre du cancer*, et une *matrice emploi-exposition estimant l'exposition aux champs électromagnétiques pour 100 emplois les plus courants en Suède* (estimation basée sur des mesures reprises d'une étude précédente des mêmes auteurs (55), recueillant par dosimètres individuels des mesures concernant plus de 1000 travailleurs) *en les classant en trois groupes d'exposition*, les auteurs ont relevé une faible association entre cancer du cerveau et champs électromagnétiques. Floderus et al. reconnaissent d'autre part qu'il persiste malgré l'emploi d'une matrice emploi-exposition une classification incorrecte de l'exposition : mesures grossières du niveau de champs électromagnétiques, avec une large variabilité à l'intérieur même de groupes d'emploi et des changements à travers les périodes d'exposition, impossibilité d'estimer l'exposition extraprofessionnelle (métro, chauffage électrique, habitations près des lignes à haute tension, etc.). Cependant, les auteurs remarquent que les associations entre cancers et champs électromagnétiques tendent à être plus fortes quand les temps d'observation sont plus proches de l'année de recueil du titre de l'emploi (recensement de 1970), mettant en avant une plus grande validité des titres d'emploi pendant les années suivant immédiatement la date du recensement.

Enfin dans cette étude Floderus et al. remarquent que l'analyse des emplois, avec une meilleure définition de l'exposition (par le biais d'une matrice emploi-exposition), suggère un âge opportuniste pour la promotion de cancers puisque le risque relatif devient plus élevé au delà de l'âge de 50 ans : pour les femmes âgées de 50 ans ou plus, le risque relatif de développer un astrocytome type III-IV dans le suivi des années 1971-1977, et pour le groupe d'emplois "moyenne exposition", était de 1,3 (95% CI 0,8-2,0). Pour le groupe "forte exposition", le risque relatif était de 1,6 (95%CI 1,1-2,3). Les auteurs se posent ainsi la question de l'opportunité d'inclure dans ce type d'enquête des personnes d'âge où en principe la maladie n'apparaît pas.

Enfin, une approche récente et originale de l'utilisation des matrices emplois-exposition est réalisée par le travail de Rodvall et al. [1998] (129) : recherchant la relation entre cancer du cerveau et champs électromagnétiques dans une étude cas-témoins portant sur 84 cas de gliomes, ces auteurs ont classé les expositions des cas et de 155 témoins aux champs électromagnétiques selon 3 méthodes graduellement complexes. D'abord, selon un premier schéma, une liste de titre d'emploi dans le secteur de l'électricité a été reprise d'une méthodologie utilisée par Milham [1985] (105) (voir Tableau III). Les individus ayant eu un emploi en rapport ont été simplement reconnus comme "exposés", tous les autres étant "non exposés".

Tableau III Liste de titres d'emplois dans le secteur de l'électricité

Professions en rapport avec l'électricité
Electriciens et électroniciens
Opérateurs radio et télégraphiques
Opérateurs sur lignes électriques aériennes et lignes télécom
Réparateurs de radios et télévision
Opérateurs dans stations d'alimentation
Soudeurs
Travailleurs dans le secteur de l'aluminium
Projectionnistes

Un deuxième schéma a été de classifier les professions exposées selon l'avis d'un ingénieur du domaine électrique ne connaissant pas les statuts de cas ou de contrôle des sujets et ignorant les valeurs de champs électromagnétiques relevées lors d'une précédente étude (étude cas-témoins suédoise de Floderus et al. [1993] (55)) à la base d'une matrice emploi-exposition quantitative.

Chaque emploi a été classé selon l'avis de cet expert selon cinq catégories, de "probablement non exposé" (catégorie 1) à "très haute exposition probable" (catégorie 5) (voir Tableau IV). Les salariés faisant partie de la catégorie 5 étaient donc considérés comme "exposés", les autres non.

Tableau IV Exemple de classification par l'avis d'un expert en catégories d'exposition aux champs électromagnétiques

Catégorie 1	Travailleurs de la forêt et fermiers
Catégorie 2	Travailleurs dans la construction
Catégorie 3	Travailleurs de bureau
Catégorie 4	Travailleurs de l'acier et du métal
Catégorie 5	Conducteurs d'engins, soudeurs, électriciens dans des stations de distribution électriques

Un troisième schéma a été appliqué, liant chaque emploi à des valeurs de champs électromagnétiques obtenues de la matrice emploi-exposition citée précédemment, basée sur des mesures de référence aux postes de travail. Trois catégories ont été retenues pour les expositions, $<0,20\mu\text{T}$ (référence), $0,20-0,40\mu\text{T}$, $>0,40\mu\text{T}$.

Lorsque l'analyse se référait au premier schéma (selon Milham [1985] (105)), un risque relatif de 1,0 (95% CI 0,4-2,4) était observé pour les gliomes chez les salariés dits exposés ; lorsque l'analyse se basait sur l'assentiment de l'expert, le risque relatif était de 1,6 (95% CI 0,6-4,0) pour les gliomes concernant les personnes dites exposées ; enfin lorsque l'analyse se basait par rapport à des mesures de référence de champs électromagnétiques, le risque relatif était de 1,9 (95% CI 0,8-5) pour les gliomes concernant les sujets fortement exposés (à des valeurs $> 0,40\mu\text{T}$).

Les auteurs remarquaient d'autre part que plusieurs emplois non exposés selon la classification de Milham ou celle de l'expert étaient catalogués comme étant hautement exposés ($>0,40\mu\text{T}$) selon l'étude de Floderus et al. (55) ; inversement des emplois exposés selon Milham (105) ou l'expert n'étaient exposés qu'à des valeurs faibles selon la matrice emploi-exposition basée sur des mesures au poste de travail.

A l'évidence, l'utilisation de cette dernière matrice permettait de mieux mettre en évidence un lien entre tumeur maligne cérébrale et champs électromagnétiques, en particulier pour les valeurs d'exposition les plus élevées, autour de $0,40\mu\text{T}$. L'utilisation de matrices emplois-expositions basées sur des mesures de références semble donc la plus pertinente au regard des résultats de cette étude, même si un certain degré de classification inadéquate ou de mauvaise estimation en fonction des périodes d'emplois paraît inévitable.

2.1.4- Principales critiques formulables sur les matrices emploi-exposition appliquées aux champs électromagnétiques

Savitz et al. [2000] (137) ont repris leur étude citée précédemment, publiée en 1995 (138), portant sur une cohorte de travailleurs faisant partie de 5 grandes compagnies électriques aux Etats Unis. 145 décès par tumeur cérébrale y étaient répertoriés. 28 catégories d'emplois avaient alors été constituées pour fournir une matrice emploi-exposition comprenant des mesures d'expositions personnelles. Savitz et al. remarquent dans leur publication que la plupart des études épidémiologiques suggèrent en général une faible association entre cancer et champs électromagnétiques, avec de grandes difficultés méthodologiques pour estimer

l'exposition à ces champs ou le contrôle de facteurs confondants. En particulier, les études utilisant des matrices emplois-expositions, soit basées sur les titres d'emplois (Tynes et al. [1994] (155), Johansen et Olsen [1998] (82), soit basées sur des mesures personnelles d'exposition (Sahl et al. [1993] (133), Thériault et al. [1994] (149), Savitz et Loomis [1995] (138), Harrington et al. [1997] (68)...) sont souvent contradictoires dans leurs résultats, et en particulier une association positive entre cancer du cerveau et champs électromagnétiques n'a été retrouvée que dans certaines études, telles celles portant sur les cohortes de travailleurs de compagnies Nord Américaines d'électricité (Savitz et Loomis [1995] (138)) ou celle de Rodvall [1998] (129) (cohorte suédoise).

Considérant qu'utiliser des matrices emplois-exposition usant simplement des titres d'emplois pour estimer l'exposition des individus au travers d'une multitude d'environnements de travail et de tâches différentes est voué à l'erreur, Savitz et al. ont repris leur étude de 1995 afin de développer une matrice emploi exposition plus « raffinée ». Ils ont regroupé les emplois dans des catégories plus homogènes sans refaire de nouvelles mesures de champs électromagnétiques au poste de travail, redéfinissant les groupes d'emplois en les subdivisant selon les différences dans les environnements de travail ou les tâches réalisées. Mais ce "raffinement" mettait en évidence une modeste influence sur l'estimation moyenne annuelle d'exposition et l'exposition cumulée sur l'ensemble de la carrière professionnelle. (157)

Au final, une association positive était retrouvée entre cancer du cerveau et les indices moyens et cumulés de champ magnétique dans leur étude. Un risque accru a été mis en évidence en relation avec l'exposition pendant la carrière ($n = 1,8$ pour l'indice cumulé et $2,5$ pour l'exposition moyenne) surtout pour des expositions entre 2 et 10 ans dans le passé, plutôt que pour l'exposition cumulative sur l'ensemble de la carrière. La matrice emploi exposition "raffinée ", mise en place pour tenter de réduire une mauvaise classification d'exposition, n'apporte pas de modification significative sur les résultats. Les auteurs expliquent ce manque de rendement par l'absence de nouvelles mesures d'exposition.

Ils concluent que, que ce soit par des mesures quantitatives supplémentaires des champs électromagnétiques au poste de travail, que ce soit par l'établissement de meilleurs liens entre emplois et environnements de travail ou que ce soit par une analyse statistique plus fine des données existantes, le challenge consiste toujours à définir les **variabilités d'exposition** (qui contribuent principalement pour eux aux erreurs faites dans l'estimation des expositions individuelles) **à l'intérieur des catégories d'emplois.**

En résumé, le choix d'une matrice emploi-exposition pour étudier la relation entre champs électromagnétiques et cancer du cerveau repose actuellement, malgré les imperfections notées

précédemment, sur la constitution de matrices emploi-exposition basées sur des mesures quantitatives aux postes de travail.

En comparant 6 schémas de matrice emploi-exposition quantitative testée sur l'étude de Savitz [1995] (138), Kromhout et al. [1997] (91) ont démontré que les choix méthodologiques faits pour attribuer des niveaux d'exposition quantitatifs à telle ou telle cohorte d'individus influaient sur la relation finale mise en évidence entre mortalité par cancer du cerveau et exposition cumulée aux champs électromagnétiques. Les mêmes auteurs (96), travaillant toujours sur l'étude de Savitz [1995] (138) et confrontés à la variabilité dans les résultats des études de cancer survenant chez les travailleurs exposés aux champs électromagnétiques, ont réaffirmé récemment que cette variabilité pouvait être expliquée si on utilisait différentes méthodes d'analyse à la même cohorte étudiée.

Loomis et al. [1998] (96) ont aussi utilisé différentes méthodes, en tenant compte de l'incertitude dans l'estimation des intensités historiques d'exposition et en utilisant des alternatives différentes pour choisir des valeurs déterminant différentes catégories d'exposition. Ils ont également choisi des intervalles de temps différents pour étudier les temps de latence du cancer. Pour le cancer du cerveau, l'exposition cumulée aux champs électromagnétiques est associée à une mortalité accrue dans tous les modèles avec un risque relatif (RR) entre 1,3 et 3,4 pour les travailleurs les plus exposés. Chaque travailleur bénéficie d'une estimation d'exposition aux champs électromagnétiques en croisant son historique professionnel à des catégories de travail ; une matrice-emploi exposition est utilisée, optimisant la "balance" de variabilité d'exposition à l'intérieur et entre chaque groupe défini par catégorie de travail et employeur.

Les auteurs ont ainsi remarqué que la relation entre cancer du cerveau et l'exposition aux champs électromagnétique est insensible aux variations dans la méthode appliquée pour traiter l'exposition historique, le choix des temps d'exposition, et les points délimitant les catégories d'exposition.

2.2- Matrices emploi-exposition et radiofréquences

Morgan et al. [2000] (110) ont récemment publié une étude portant sur les effets potentiels des radiofréquences (RF) sur la santé. Les auteurs ont réalisé une étude de mortalité concernant une large cohorte d'employés de Motorola, célèbre manufacture de produits en radio communication. Les auteurs ont recherché notamment un effet entre exposition aux radiofréquences et mortalité par cancer du cerveau. Cette cohorte intéressait 195.775

travailleurs observés dans la période 1976-1996. Par rapport aux champs électromagnétiques basses fréquences étudiés précédemment, les radiofréquences correspondent à des champs électromagnétiques de plus haute fréquence (entre 300 Hz et 300 GHz) et concernent aussi bien l'exposition aux micro ondes (entre 300 MHz et 300 GHz) que les fréquences émises par les téléphones portables (800-900 MHz). Devant des résultats contradictoires issus de différentes études épidémiologiques entre association à l'exposition aux radiofréquences et tumeurs cérébrales malignes, Morgan et al. ont choisi d'étudier les employés de Motorola, car leur probabilité d'exposition aux radiofréquences était plus élevée que la population générale. En particulier les employés de la compagnie étaient susceptibles d'être ou d'avoir été exposés à des radiofréquences de 30, 150 et 450 Mhz (radios communications depuis les années 1960), 800 Mhz pour les téléphones cellulaires et des fréquences encore plus élevées pour les communications par "micro-ondes", sans que l'on note toutefois d'exposition notable des employés à des fréquences basses de 50-60 Hz (vues précédemment) ou à des radiations ionisantes. L'exposition à des solvants ou produits chimiques affectant un très faible pourcentage de ces employés n'a pas été cependant prise en compte dans cette étude.

Les auteurs se sont servis d'une matrice emploi-exposition qualitative pour estimer l'exposition aux radiofréquences des employés (9724 emplois classifiés selon leur titre, répartis en 4 niveaux d'exposition : exposition de fond, basse, moyenne et haute) : cette classification a été établie d'après les avis d'experts. Les estimations d'exposition pour chaque employé ont également reposé sur plusieurs méthodologies s'intéressant à "la catégorie usuelle de travail" de chaque employé (c'est à dire l'emploi le plus occupé dans le temps), le travail exposant le plus aux radiofréquences pour chaque employé et le score cumulé d'exposition de chaque employé (estimé comme la somme des niveaux d'exposition attribuée à chaque titre d'emploi multipliée par la durée passée à chacun de ces emplois à travers la carrière professionnelle).

L'étude n'a pas mis en évidence de risque particulier entre exposition aux radiofréquences et cancer du cerveau. Cependant, dans une étude de ce type, une des premières à s'intéresser à une large cohorte de salariés employés au sein d'une grande compagnie de radio communications, les principales critiques portent d'abord sur l'emploi d'une matrice emploi exposition qualitative comme précédemment sur les matrices emplois-expositions se rapportant aux champs électromagnétiques : un manque de données quantitatives objectives, des variations dans les expositions au sein des mêmes catégories d'emplois, une variabilité d'exposition dans le temps, etc... D'autre part, le jeune âge relatif de la cohorte rend incertain le pouvoir statistique de l'étude (faible nombre de cas de cancers rapporté), le temps de latence entre exposition et apparition du cancer pouvant être relativement long.

2.3- Matrices emploi-exposition et phytosanitaires

L'utilisation de matrices emploi-exposition concernant les pesticides est relativement récente au sein la littérature internationale. Elle répond là encore au besoin, comme pour les champs électromagnétiques, de réduire la probabilité d'assigner des niveaux d'exposition erronés dans des enquêtes épidémiologiques concernant des milieux de travail. Piacitelli et al. [2000] (121) ont développé une matrice emploi-exposition complexe destinée à évaluer le plus précisément possible et rétrospectivement l'exposition de travailleurs produisant des herbicides, et principalement des composés de type 2,4,5-trichlorophénol (ou TCP- utilisé pour la synthèse de diverses substances dont le 2,4,5-T et l'hexachlorophène), un dérivé appelé acide 2,4,5-trichlorophenoxyacetic (ou 2,4,5-T) ainsi que d'autres dérivés de la même famille. Pour chaque titre d'emploi à l'intérieur des usines de production concernées, les auteurs ont tenté d'estimer l'exposition quotidienne à un produit cancérigène (2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxine ou TCDD : groupe 1 de l'IARC : cancérigène pour l'homme (73)) indirectement issus de cette production.

Cette matrice a été conçue pour mesurer l'exposition au TCDD au sein des entreprises produisant les herbicides cités plus haut : se basant sur les données connues sur les voies d'absorption de ces agents (dermique surtout, gastro-intestinale et pulmonaire), les auteurs ont développé leur matrice en conséquence. L'exposition quotidienne aux TCDD est ainsi estimée sur la base d'un algorithme tenant compte de la *concentration en microgrammes par gramme* d'herbicide fabriqué, d'un *facteur de contact* incluant le "contact cutané" avec les TCDD et l'exposition pulmonaire à leurs particules, et du *temps d'exposition aux produits contaminés par les TCDD*, exprimé comme une fraction de journée de travail. Les trois facteurs ainsi déterminés, multipliés entre eux, fournissent un score d'exposition quotidien.

$\text{Score d'exposition TCDD} = [\text{TCDD}] (\mu\text{g/g}) \times \text{Facteur de contact} (0,01-1,5) \times \text{temps d'exposition (fraction d'une journée de travail)}$

Différents scores d'exposition quotidienne au poste de travail ont ainsi été obtenus par emploi, entreprise et période de temps étudiée.

Cette matrice emploi-exposition a permis de classer les expositions des différents travailleurs au sein de la cohorte étudiée.

Chaque période de temps analysée était définie comme une période où les conditions d'environnement de travail pouvaient être considérées comme constantes.

Une nouvelle période d'exposition était calculée quand intervenaient des changements connus dans les procédures *de production et de contrôles des produits* ou des changements connus à certaines époques des concentrations de TCDD dans la production d'herbicides.

Chaque score d'exposition quotidienne a pu être ensuite additionné pour déterminer un score d'exposition cumulé pour chaque travailleur de la cohorte.

Par manque de références pouvant valider leurs matrices emploi exposition aux TCDD et les scores d'exposition obtenus, Piacitelli et al. ont évalué ces derniers dans certains cas par rapport aux données individuelles concernant la survenue de chloracnée (lésions cutanées classiques témoignant d'un fort niveau d'exposition) dans huit entreprises, ou des taux sériques de dérivés des TCDD disponibles pour une partie des salariés d'une autre.

Pour les auteurs, l'intérêt de cette matrice-emploi exposition, qui permet d'établir des niveaux d'exposition parmi les travailleurs les uns par rapport aux autres, est de servir de point de départ à une analyse "exposition-réponse" entre exposition aux TCDD et mortalité dans une étude épidémiologique.

Cependant, comme pour les matrices emploi-exposition utilisées pour les champs électromagnétiques, l'estimation de l'exposition trouve encore ses limites dans les mêmes domaines. Ainsi les *variabilités individuelles dans l'exposition au sein d'un même groupe d'emploi*, en particulier les différences individuelles relevées dans les pratiques de travail ou l'hygiène personnelle (qui peut modifier l'absorption des produits) ne peuvent être appréciées. Par exemple l'utilisation et l'efficacité des protections individuelles n'a pu être évaluée (les équipements comme les vêtements pouvant être eux mêmes des sources de contamination, et la pénétration par la peau des substances pouvant être favorisée par la macération ...). Le *manque de données "historiques"* pour apprécier la probabilité d'exposition dans l'environnement de travail fait là aussi défaut : les données les plus proches analysables étaient disponibles à partir des années 1960 alors que la production des herbicides concernés avait débuté dès 1940. D'autre part les données sont parfois très éparées pour certaines entreprises ou procédés de fabrication.

Cette matrice emploi-exposition a été utilisée pour déterminer la relation exposition-réponse entre exposition aux TCDD et mortalité dans une étude épidémiologique concernant une cohorte de 5132 salariés de douze entreprises chimiques Nord Américaines (Steenland et al. [1999] (146)) : les auteurs ont pu ainsi conduire une analyse exposition-réponse pour 69% de la cohorte, retrouvant des tendances linéaires positives, statistiquement significatives, dans les ratios standardisés de mortalité (SMR), avec des expositions croissantes, pour tous les types

de cancer confondus. Le SMR pour tous les cancers combinés était de 1,60 pour le groupe le plus exposé (95% CI 1,15-1,82).

Récemment, une matrice emploi-exposition moins complexe a été utilisée par Ji et al. [2001] (81), afin de rechercher la relation entre exposition aux produits phytosanitaires et risque de cancer du pancréas dans une étude cas-témoins dérivée d'une étude de cohorte (registres du cancer d'Atlanta, Detroit, New Jersey). Cette matrice emploi-exposition a été construite avec l'aide d'un hygiéniste industriel, repérant dans quels secteurs professionnels les trois principales classes de pesticides (pesticides, fongicides et herbicides) étaient utilisées. Basée sur une revue de littérature, le niveau d'exposition pour chacune des trois classes de pesticides a été estimé pour chaque sujet selon une échelle de 3 niveaux (0 = non exposé, 1 = basse exposition, 2-3 = exposition modérée à haute) pour chaque occupation usuelle du sujet. Les critiques opposables sur cette matrice exposition telle qu'elle a été ici proposée rejoignent celles couramment formulées : estimation de l'exposition exclusivement formulée sur l'expérience concernant l'emploi usuel aux dépens de l'exposition sur l'ensemble de sa carrière du sujet (estimation erronée), manque d'information sur la période effectivement passée sur tel ou tel emploi (modifications dans le type et le niveau d'exposition dans le temps). Cette mauvaise classification peut tendre en effet à biaiser l'estimation de l'exposition jusqu'à un facteur nul.

3- Principes de l'élaboration de la matrice emploi-exposition aux phytosanitaires dans le cadre de l'étude cas-témoins TCPM en région Est de la France

Dans le cadre de l'étude Tumeurs cérébrales malignes et phytosanitaires mise en place en Lorraine fin 1997, une matrice emploi-exposition concernant les phytosanitaires est en cours d'élaboration.

L'étude est une enquête cas-témoins prospective dans laquelle les données sur les cursus professionnels, à la fois des cas et des témoins, sont systématiquement répertoriées.

Un questionnaire répertorie pour chaque sujet les situations professionnelles successives au cours de la carrière et leur durée, et si possible les tâches exercées ainsi qu'à leur occasion les expositions éventuelles à des produits chimiques (un questionnement subsidiaire porte sur la présence de protections collectives type ventilation, hottes aspirantes, cabines... ainsi que sur le port éventuel de protection individuelles). D'autre part chaque situation est raccordée à une catégorie professionnelle (qui se réfère à la Nomenclature d'Activité Française, ou code NAF

-voir **annexe 5-**), et ceci afin de donner ultérieurement un schéma directeur à la constitution de la matrice emploi-exposition pour les phytosanitaires, un des objectifs de cette étude.

Parallèlement, le questionnaire interroge chaque personne sur ses occupations extra professionnelles afin de déterminer si celle-ci pratique couramment des activités pouvant l'exposer à des produits phytosanitaires (pesticides, herbicides ou fongicides, avec la durée d'exposition à ces substances) ou se livre à des travaux comme le bricolage avec leur description et celle des produits utilisés, en particulier pour déterminer des expositions potentielles aux solvants ou aux champs électromagnétiques (également avec le temps d'exposition éventuel). Des questions environnementales sur les habitudes tabagiques, l'habitat proche de lignes à haute tension ou l'utilisation régulière d'un téléphone portable (avec le recueil du temps d'exposition pour ces trois facteurs) sont posées.

Une grille de niveaux d'exposition professionnelle (voir **annexe 2**) peut être d'ores et déjà construite au fur et à mesure de l'analyse des questionnaires par un groupe de pilotage (médecins du travail, médecin de la mutualité sociale agricole, internes en médecine du travail), lors de séances d'analyse de dossiers. Ces niveaux d'exposition professionnelle sont déterminés d'après la nature des tâches décrites ou des produits chimiques cités dans les questionnaires et des connaissances de chaque membre du groupe de la probabilité d'exposition aux phytosanitaires (pesticides, herbicides, fongicides) et aux autres facteurs (solvants, CEM, nitrosamines) selon l'emploi tenu ou le secteur d'activité décrit (connaissance bibliographique ou d'expérience). Le métier (avec le numéro partiel de dossier et la catégorie socio-professionnelle) ainsi que chaque facteur de risque (phytosanitaire, champs électromagnétiques, solvants, nitrosamines) sont répertoriés dans cette grille afin de faire correspondre à chaque situation les niveaux d'exposition relevés.

Cette grille préliminaire s'est avérée utile par la suite pour comparer les avis d'experts extérieurs à ceux du groupe de pilotage : en effet, dans le cadre d'une procédure de validation, des dossiers tirés au sort ont été confiés au jugement d'experts extérieurs pour attribuer indépendamment les uns des autres, à l'examen des dossiers, les niveaux d'exposition.

Il a également été demandé régulièrement, à d'autres experts extérieurs, un avis pour certaines situations professionnelles, en cas de litige entre membres du comité de pilotage, en particulier par manque de renseignements apportés par le questionnaire ou par méconnaissance des risques pour certaines activités professionnelles, et ce pour chacun des quatre facteurs de risque étudiés.

L'estimation des niveaux d'exposition pour chaque facteur de risque se base sur trois possibilités : nulle=0, douteuse ou probable=1, et certaine = 2. Pour chaque situation professionnelle, *quatre estimations d'exposition d'ordre qualitatif* sont ainsi déterminées (pour les phytosanitaires, les solvants, les champs électromagnétiques et les nitrosamines).

Il est à noter qu'aucune mesure d'ordre quantitatif du niveau d'exposition à tel ou tel agent au poste de travail n'est disponible. Cependant, l'intérêt pour la construction de la matrice-emploi exposition finale sur les phytosanitaires réside dans le fait que l'estimation des différentes expositions est faite au cours d'une enquête prospective par l'intermédiaire d'un questionnaire qui relève toutes les situations professionnelles ainsi que leur durée. Pour chaque individu, une estimation d'exposition pour chaque facteur de risque est réalisable au cours du cursus laboris complet de celui ci, et en tenant éventuellement compte des spécificités d'exposition à certains agents rapportées par le salarié lui même dans tel ou tel emploi. Rappelons que pour certains auteurs comme Loomis et Savitz [1995] (138), la reconstruction la plus exacte possible de l'historique complet de la carrière professionnelle était un des critères essentiels pour juger de la validité d'une matrice emploi-exposition (voir chapitre "Matrices emplois-exposition basée sur le titre d'emplois...").

Un indice d'exposition est ainsi déterminé pour chaque facteur de risque pour chaque individu:

indice = niveau d'exposition (0, 1 ou 2) x durée d'exposition à la situation de travail.

On a donc 4 indices (1 pour chaque facteur de risque) *par situation de travail*.

Un score d'exposition professionnel -score P- peut alors être déterminé comme :

score P= somme des indices

où l'on additionne pour le même individu les indices obtenus pour chaque facteur de risque, pour toutes les situations professionnelles recensées : on obtient donc 4 scores professionnels (1 pour les phytosanitaires dans l'ensemble des situations de travail, 1 pour les solvants également pour l'ensemble des situations de travail répertoriées, etc.). La même méthodologie est appliquée pour l'extraprofessionnel (cependant 3 scores d'exposition extraprofessionnelle seulement sont ici déterminés ; on ne tient pas compte dans l'enquête de l'exposition improbable aux nitrosamines en extra professionnel).

Un score global est calculé par la suite en additionnant score professionnel et extra professionnel pour chacun des quatre facteurs de risque, mais il sera essentiellement utilisé pour évaluer le risque encouru de développer une tumeur cérébrale maligne primitive dans l'analyse finale de l'étude, en fin d'inclusions des cas et des témoins.

L'attribution d'un niveau d'exposition pour chacun des 4 agents s'efforce de tenir compte des particularités d'exposition notées lors des interrogatoires professionnels pour un même emploi, donc des variabilités observées au sein des mêmes intitulés professionnels, et des différences possibles dans les expositions pour un même emploi selon les périodes de temps dans lesquelles s'est effectuée la tâche.

Rappelons encore que les matrices emploi-exposition décrites dans la littérature (voir par exemple plus haut le chapitre : "Matrices emploi-exposition et phytosanitaires" concernant les méthodologies de Piacitelli (121) ou Ji (81), même si certaines se basent sur des mesures quantitatives au poste de travail, ne possèdent souvent pas la capacité d'estimer concrètement l'exposition réelle au sein de certains emplois à certaines époques. Nombre de ces matrices ont en effet été appliquées pour des enquêtes cas-témoins dérivées d'enquêtes rétrospectives, basées sur des registres du cancer ou des certificats de décès, pour lesquelles un recueil exhaustif des variabilités possibles au sein des mêmes intitulés d'emploi à des époques différentes n'était pas concrètement réalisable.

Partant à la base de la reconstruction la plus complète possible de l'historique professionnel d'un individu (on demande d'abord dans le questionnaire la dernière situation professionnelle exercée avec une description si possible du détail des tâches exercées ou des expositions à des produits chimiques, ainsi que la durée de cette tâche, puis on "décortique" progressivement selon le même principe toutes les situations professionnelles antérieures), la matrice emploi-exposition telle qu'elle sera construite dans cette étude pour les phytosanitaires, sera influencée par les différents indices d'exposition aux phytosanitaires relevés parmi les mêmes catégories d'activité (chaque situation d'emploi pour laquelle est calculé un indice d'exposition est regroupée au sein d'une catégorie d'activité -code NAF- cohérente).

L'**annexe 4** représente un exemple de matrice emploi-exposition tel qu'elle peut être envisagée : utilisant le code NAF (nomenclature d'Activité Française) comme fil conducteur (colonne de gauche), chaque catégorie de la nomenclature est reliée à un nombre reflétant la somme d'indices d'exposition relevés par catégorie professionnelle pour les phytosanitaires (accessoirement la même méthodologie a été appliquée pour les solvants, les champs électromagnétiques, les nitrosamines dans les colonnes de droite).

II- Mise au point de la bibliographie

1- Champs électromagnétiques en milieu professionnel et tumeurs cérébrales malignes primitives

1.1- Revue de bibliographie épidémiologique

Un grand nombre d'études épidémiologiques ont été réalisées en vue d'évaluer les liens entre exposition aux champs électromagnétiques (EMF ou Electro magnetic fields) et risque de cancer du cerveau. Kheifets et al. [1995] (88) ont identifié dans leur méta analyse 52 études se rapportant à la détermination de la relation entre cancer du cerveau et exposition aux champs électromagnétiques, remontant pour les plus anciennes à 1983 et pour les plus récentes à 1993. Les auteurs ont inclus dans leur analyse 29 études comprenant enquêtes de mortalité, études cas-témoins issues de certificats de décès, études cas-témoins et études de cohorte. Ces recherches conduites principalement aux Etats Unis (10 études) et en Scandinavie (9 études) ont examiné les populations de 12 pays différents. La plupart des travaux concluaient à une discrète élévation du risque malgré l'hétérogénéité considérable notée dans les résultats (voir Tableau V). Kheifets et al. ont observé une discrète augmentation du risque, d'environ 10 à 20 %, parmi les individus employés dans une large catégorie dite de "profession en rapport avec l'électricité". D'autre part, ils ont constaté pour les tumeurs cérébrales de type gliomes un risque accru (d'environ 40%) à la fois pour la catégorie professionnelle ayant comme définition générale "profession en rapport avec l'électricité" et à la fois celle d'électricien (en fait deux catégories professionnelle pour lesquelles un nombre suffisant d'études fournissent un risque détaillé pour les gliomes).

Un biais majeur retrouvé dans beaucoup de ces études a certainement été l'information disponible sur les niveaux estimés d'exposition, souvent basés sur le simple recueil d'un titre de poste de travail enregistré sur le certificat de décès, avec un manque certain sur une information quantitative. Certainement, comme l'ont fait remarquer les auteurs, les meilleures études potentielles sont celles où est détaillé l'historique complet du travail, avec des mesures quantitatives récentes de l'exposition, au moins à des postes de travail les plus équivalents possibles à ceux des individus inclus dans les enquêtes.

Keifhets et al. ont donc relevé des résultats très hétérogènes, et ce en particulier entre études scandinaves et nord-américaines, avec en particulier des risques estimés beaucoup plus faibles pour les premières (celles-ci étant souvent basées sur des études de cohorte, mais dans lesquelles il est difficile de savoir si le risque est sous-estimé à cause d'une moins bonne

définition de l'exposition ou si au contraire la précision du diagnostic est meilleure ou si encore l'énumération des populations à risque est plus précise). Cependant, quand le type de tumeur est examiné, le risque estimé augmente, en particulier pour le gliome : ceci pourrait être un argument favorable de l'association réelle entre découverte de tumeur cérébrale maligne et exposition aux champs électromagnétiques.

Il est à noter enfin que Kheifets et al. n'ont retrouvé dans aucune des études de relation dose-effet entre champs électromagnétiques et tumeur cérébrale, les plus hautes expositions ne correspondant pas toujours avec les plus grands risques : les auteurs s'en remettent à une probable et plausible imprécision dans l'évaluation de l'exposition dans nombre d'études.

Au total ces auteurs relevaient une discrète et cependant significative élévation du risque de cancer du cerveau en relation avec les estimations potentielles de champs électromagnétiques au poste de travail ; ce risque serait plus élevé pour certains travaux et la survenue de types histologiques comme le gliome, mais cependant ils concluaient également à l'impossibilité d'incriminer formellement les champs électromagnétiques dans la survenue de cancer étant donné l'absence d'informations adéquates sur les niveaux d'expositions et l'absence de relation dose-effet.

Tableau V Etudes inclues dans la Méta Analyse de Kheifets et al. [1995](86) étudiant la relation entre tumeurs du système nerveux central et exposition aux champs électromagnétiques.

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Pearce et al. [1989] (119)	Cas de cancers enregistrés en Nouvelle Zélande 1980-1984	Titre d'emploi	Cas témoins	431 cas de cancers du cerveau 19.904 témoins = autres cancers	OR=1,01 (95 %CI 0,56-1,82)
Mc Laughlin et al. [1987] (102)	Registre du cancer suédois 1961-1979	Profession et code d'industrie	Cohorte	3394 cas de gliomes	SIR=1,08 (0,98-1,20)
Lin et al. [1985] (94)	951 décès par cancer du cerveau chez habitants du Maryland, 1969-1982	Profession usuelle, secteur d'activité enregistré sur le certificat de décès	MOR	951 décès tout type de tumeur cérébrale confondu	MOR=1,62 (95 % CI 1,12-2,34)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Vagero et al. [1985] (156)	Etude d'incidence du cancer parmi 2918 travailleurs dans des sites d'équipements de matériels de télécommunication, 1958-1979 (Suède)	Titre d'emploi dans les sites qu'équipements de communication	Cohorte	5 cas de cancers du système nerveux central	SMR= 0,98 (95 % CI 0,41-2,35)
Törnqvist et al. [1986] (153)	Incidence du cancer parmi 3358 « lignards » (techniciens intervenant sur les lignes de distribution) et 6703 opérateurs de centrale, 1961-1979 (Suède)	Titre d'emploi	cohorte	13 cas de cancers du système nerveux central chez les « lignards », 17 cas chez le opérateurs de centrale	SMR= 1,15 (95% CI 0,80-1,64)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Guberman et al. [1989] (62)	1916 peintres et 1948 électriciens résidant dans le canton de Genève, 1971-1984 (Suisse)	Titre d'emploi	cohorte	3 cas de cancer du cerveau 1 décès par cancer du cerveau	SMR =1,18 (95% CI 0,30-4,72)
Speers et al. [1988] (143)	Résidents mâles de 40 comtés dans l'est du Texas (Etats Unis)	Profession usuelle, secteur d'activité enregistré sur le certificat de décès	MOR	202 décès par cancer du système nerveux (gliomes), 238 témoins	MOR=3,94 (95% CI 1,52-10,2)
Thomas et al. [1987] (151)	Certificats de décès, 1978-1981 (New Jersey, Philadelphie, Louisiane, U.S.)	Codes d'industrie et de catégorie d'emploi	MOR	435 décès par cancer du cerveau, 386 témoins étant décédés d'autres causes, âge > 30 ans	MOR=2,30 (95 % CI 1,30-4,20)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Milham et al. [1985] (105)	12.714 décès parmi les résidents mâles travaillant dans 9 catégories d 'emploi dans le secteur de l'électricité, 1950-1982 (Etat de Washington, US)	Certificats de décès. Emploi	PMR	2649 décès en tout par cancer du cerveau à un âge supérieur à 20 ans	PMR=1,23 (95% CI 1,01-1,49)
Coggon et al. [1986] (37)	2942 résidents mâles d'une région d'étude, ayant un diagnostic de cancer, 1975-1980 (Grande Bretagne)	Emploi et secteur industriel	PMR	97 cancers du système nerveux central, autres cancers comme témoins, âges entre 18 et 54 ans	PMR=2,00 (95%CI 0,95-4,20)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Mc Millan et al. [1983] (104)	2568 salariés employés dans les docks de Devon port, 1955-1975 (Grande Bretagne)	Emploi décrit (soudeurs,...)	PMR	2 cas de cancer du système nerveux central (soudeurs)	PMR=1,00 (95% CI 0,25-4,00)
Thériault et al. [1994] (149)	223.292 employés de compagnies de fourniture d'électricité (France et Canada)	Titres d'emploi et mesures de champs électromagnétiques aux postes de travail	Etude cas témoins OR	108 cas de cancers du cerveau	OR=1,54 (95% CI 0,85-2,81)
Savitz et Loomis [1995] (138)	138,905 employés de compagnie d'électricité américaine	Titre d'emploi et mesures de champs électromagnétiques au poste de travail	Etude de cohorte	151 cas de cancers du cerveau	RR=1,68 (95% CI 1,26-2,23)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Ryan et al. [1992] (131)	Tout événement de tumeur primitive du cerveau chez l'adulte (Australie)	Titre d'emploi	Cas témoins OR	190 cas de cancer du cerveau	OR= 0,75 (95% CI 0,30-1,89)
Magnani et al. [1987] (100)	1265 hommes résidants dans trois provinces anglaises, décédés entre 1959 et 1963 et entre 1965 et 1979 de cancers dans 5 localisations différentes (dont le cancer du cerveau)	Profession codes d'industrie Matrice emploi exposition	MOR	432 décès par cancer du cerveau, âgés de 18 à 54 ans	MOR=1,30 (95% CI 0,70-2,50)
Loomis et Savitz [1990] (97)	Tous décès par cancer du cerveau dans 16 états (Etats Unis)	Titres d'emploi	MOR	2173 hommes décédés de cancer du cerveau	MOR=1,40 (95% CI 1,10-1,70)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Preston Martin et al. [1989] (124)	Mâles blancs et noirs, 1980-1984, Los Angeles (US)	Titre d'emplois avec probabilité d'exposition aux champs électromagnétiques EMF	Cas-témoins OR	202 gliomes, 70 méningiomes, âges 25-69 ans	OR= 1,45 (95% CI 0,66-3,18)
Tynes et al. [1992] (154)	37945 travailleurs mâles, 1961-1985, Norvège	Titre d'emploi	Cohorte SIR	119 cas de cancers du cerveau, âge ≥ 20	SIR=1,09 (95% CI 0,91-1,30)
Sahl et al. [1993] (133)	36.221 employés d'une compagnie d'électricité, 1960-1988 (Southern CA Edison Company)	Titre d'emploi	Cohorte RR	32 décès par cancer du cerveau	RR=1,09 (95% CI 0,44-2,69)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Spinelli et al. [1991] (144)	4213 travailleurs affectés à la réduction de l'aluminium, 1954-1985 (Canada)	Emploi	Cohorte SIR	8 cas de cancer du cerveau	SIR=1,94 (95% CI 0,97-3,88)
Gallagher et al. [1991] (59)	320.423 décès de salariés mâles, 1950-1984 (Canada)	Titres d'emplois	PMR	55 décès par cancer du cerveau, âge ≥ 20 ans	PMR=1,21 (95% CI 0,95-1,54)
Olin et al. [1985] (115)	1254 ingénieurs dans l'électricité, 1930-1979 (Suède)		Cohorte SMR	2 décès par cancer du cerveau	SMR=1,05 (95% CI 0,26-4,20)
Törnqvist et al. [1991] (152)	Tout salarié suédois travaillant dans l'électricité, 1961-1979	Titre d'emploi	Cohorte SMR	250 cas de tumeurs du cerveau âgés de 20 à 64 ans	SMR=1,00 (95% CI 0,85-1,17)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Juutilainen et al. [1990] (83)	Travailleurs mâles dans l'industrie, 1971-1980, Finlande	Catégorie d'emploi	Cohorte RR	366 cas de tumeurs du cerveau âgés de 24 à 64 ans	RR=0,95 (95% CI 0,63- 1,43)
Schlehofer et al. [1990] (139)	Région d' Heidelberg, 1987-1988 (Allemagne)	Activité professionnel- le	Cas témoins OR	226 cas de tumeurs cérébrales, 418 témoins	OR=1,87 (95% CI 0,90- 4,10)
Floderus et al. [1993] (57)	Suède 1983-1987	Activité professionnel- le, mesures de champs électromagné- tiques	Cas témoins OR	261 cas de tumeurs du cerveau, 1121 témoins	OR=1,22 (95% CI 0,88- 1,71)
Preston- Martin et al. [1989] (122)	Région de Los Angeles, 1972-1985	Catégories d'emploi	PMR	8612 cas de tumeurs cérébrales	PMR=1,25 (95% CI 0,82- 1,90)
Demers et al. [1991] (43)	Etat de Washington, US, 1969- 1978	Titre d'emploi	MOR	904 décès par cancer du cerveau, âge≥20 ans	MOR=0,90 (95% CI 0,50- 1,60)

Référence	Provenance	Méthode pour déterminer l'exposition	Type d'étude Type de comparaison	Nombre de cas ou de sujets	Résultats
Guenel et al.[1993] (64)	2,8 millions d'hommes et de femmes danois, 1970-1987	Titre d'emploi	Cohorte RR	339 cas de cancer du cerveau chez les hommes et 198 cas chez les femmes, âgés de 20 à 64 ans	RR=0,97 (95% CI 0,891,05)

CC cas témoins

MOR analyse cas témoins de données basées sur des certificats de décès

PMR ratio proportionnel de mortalité

SIR ratio standardisé de mortalité

SMR ratio standardisé de mortalité

RR risque relatif

OR odd ratio

PIR ratio proportionnel d'incidence

Kheifets a récemment réexaminé la littérature internationale consacrée aux champs électromagnétiques et au cancer du cerveau (86) : l'auteur a recensé pas moins de 13 nouvelles études depuis la période d'inclusion (1995) de sa précédente méta analyse concernant la relation entre exposition professionnelle aux champs électromagnétiques et cancer du cerveau (Armstrong et al. [1994] (9), Heinemann et al. [1995] (71), Beall et al. [1996] (11), Fear et al. [1996] (48), Guenel et al. [1996] (63), Feychting et al. [1997] (49), Harrington et al. [1997] (68), Kaplan et al. [1997] (84), Kelsh et Sahl [1997] (85), Miller et al. [1997] (106), Cocco et al. [1998] (33), Johansen et Olsen [1998] (82), Rodvall et al. [1998] (129). Si Kheifets n'a pas remis à jour en totalité sa méta analyse de 1995, il a repris les résultats de neuf études parmi les 13 précédentes (éliminant celles de Armstrong et al., Guenel et al., Kelsh et Sahl et Miller et al.), afin d'inclure ces derniers qui apportaient de nouvelles informations aux résultats déjà rapportés dans sa méta analyse. Le risque estimé global retrouvé pour l'ensemble des études variait peu avec l'apport de ces nouvelles données : Kheifets rapporte un odd ratio global de 1,16 (95% CI = 1,08-1,24). En particulier, les

publications récentes ne retrouvaient pas de risque significatif pour le cancer du cerveau, avec un odd ratio pour l'ensemble des neuf études de 1,00 (95% CI= 0,99-1,01).

1.1.1- Bibliographie plus particulièrement consacrée aux champs électromagnétiques de fréquence inférieure ou égale à 100 kHz

Les champs électromagnétiques de fréquence inférieure à 100 kHz sont appelés ELF (Extremely Low Frequency) et sont largement répandus dans le monde industriel : les causes d'exposition se retrouvent en particulier dans le transport et l'utilisation de l'électricité industrielle et domestique. En Europe, la fréquence est de 50 Hz, contre 60 Hz aux Etats Unis d'Amérique. Dans le domaine professionnel qui nous intéresse ici, ces ELF sont émises par des sources aussi diverses que le chauffage par induction, les presses électriques, les soudeuses, un grand nombre d'installations électriques situées près des transformateurs et des lignes de transport de ce genre d'énergie.

Trois études majeures et récentes se sont efforcées de palier les évaluations grossières de travaux antérieurs du point de vue de l'exposition aux champs électromagnétiques, en particulier en mesurant celle de type ELF sur le lieu de travail et en prenant en compte l'ancienneté de l'emploi (voir chapitre sur matrices emploi-exposition) : pour Floderus et al. [1993] (55) un excès de glioblastomes (astrocytome III-IV) était observé; Thériault et al. [1994] (149) ainsi que Savitz et Loomis [1995] (138) ne retrouvaient que quelques éléments semblant indiquer une augmentation des cas de gliomes (astrocytome I-II). Pour mémoire, Thériault et al. [1994] (149) ont examiné la survenue de cancer en relation avec les champs ELF parmi les travailleurs de trois grande compagnies d'électricité - Hydro Québec, Ontario Hydro (Canada) et Electricité de France- dans une étude cas-témoins dérivée de trois études de cohortes, incluant 108 cas de cancer du cerveau parmi 223.000 salariés suivis entre 1970 et 1989. Un risque augmenté d' astrocytome I-II a été relevé chez environ 10 % des travailleurs, à savoir ceux ayant les expositions cumulées les plus importantes (RR= 12,29, CI=1,05-143,5). Savitz et Loomis [1995] (138) ont mené une étude rétrospective de cohorte sur des hommes employés pendant au moins 6 mois de 1950 à 1986 dans une des 5 compagnies d'électricité du sud-est américain. Une augmentation discrète mais significative du point de vue épidémiologique du nombre de cancer du cerveau était remarquée pour les catégories

d'emplois les plus soumises à la nuisance mais le risque n'augmentait pas avec l'allongement de durée d'exposition.

Une recherche plus modeste menée par Sahl et al. [1993] (133), utilisant à la fois une étude de cohorte et cas-témoins dérivée, a concerné les salariés d'une autre compagnie américaine de services électriques (Southern California Edison). Elle a porté sur ceux ayant été employés durant au moins un an entre 1960 et 1988, focalisant l'analyse dans la cohorte entre travailleurs exposés et non exposés, en se fondant sur l'historique professionnelle mais également, pour l'étude cas-témoins, en catégorisant l'exposition basée sur des mesures de champs électromagnétiques au poste de travail. Bien que ne trouvant pas de différence pour le risque de cancer du cerveau entre groupe exposé et non exposé, une discrète augmentation de celui-ci a été cependant observée dans le groupe des électriciens ($RR= 1,6$, $CI=0,3-7,4$) et les opérateurs travaillant dans les installations électriques ($RR= 1,6$, $CI=0,5-5,9$).

Kheifets et al [1999] (87) ont quant à eux combiné les données des études de Sahl et al., Thériault et al., Savitz et Loomis, et noté une compatibilité entre elles permettant de conclure à une faible association entre cancer du cerveau et champs électromagnétiques. Les risque relatif qui pouvait être conjointement estimé pour une exposition cumulée moyennes aux champs électromagnétiques de 100 micro Tesla /année était de 1,12 (95% $CI=0,98-1,28$).

Les auteurs se sont également penchés sur la possibilité de lien entre cancer du cerveau et champs électriques ELF : Guénel et al. [1996] (63), dans leur étude cas-témoins consacrée au risque de cancer lors de l'exposition aux champs électriques, ont examiné une cohorte de près de 170 000 sujets employés à Electricité de France- Gaz de France entre 1978 et 1989. Ils ont aussi évalué l'exposition éventuelle à des facteurs confondants, tels les carcinogènes chimiques. Dans une de leur analyse statistique, ils ont remarqué certaines associations entre exposition aux champs électriques et cancer du cerveau ; en particulier un odd ratio de 3,08 (95 % $CI 1,08-8,74$) était observé pour des expositions cumulées de l'ordre de 387 V/m-année. Pour eux une certaine relation dose-effet pouvait être admise entre exposition aux champs électriques et cancer du cerveau, mais ce lien n'augmentait pas de façon linéaire. Cette association n'étant pas par ailleurs expliquée par d'autres facteurs de risque potentiels de tumeur cérébrale, en particulier les champs magnétiques, les solvants organiques les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les herbicides ou les rayonnements ionisants, aucune conclusion définitive dans la relation entre champs électriques ou magnétiques, ou les deux, avec le risque de survenue de cancer du cerveau, au vu de leurs analyses ou de la littérature internationale, ne pouvait être établie.

Une autre population potentiellement exposée à des champs électromagnétiques de très basses fréquences types ELF a été étudiée : en l'occurrence les employés de chemins de fer. C'est ainsi que Minder et Pfluger [2001] (108) ont mené dernièrement une étude de cohorte parmi

le personnel ferroviaire suisse portant sur les agents de surveillance des trains (contrôleurs,...), les conducteurs de trains, les chefs de station et les techniciens des gares de triage. L'étude de ces techniciens du rail est des plus intéressantes, du fait de la possibilité de mesurer facilement, notamment pour les conducteurs de machine, les expositions aux champs électromagnétiques puisque ces derniers changent peu de position par rapport aux sources de très faible longueur d'onde ($16 \frac{2}{3}$ -Hz). Cette cohorte comportait des salariés mâles employés ou en retraite et enregistrés dans la période comprise entre 1972 et 1993 dans les fichiers de la compagnie des chemins de fer suisses, un total de 23 cas de cancers du cerveau étant relevé en son sein. Les auteurs ont constaté un risque relatif de mortalité augmenté et significatif pour le cancer du cerveau chez les techniciens de centre de triage [MRR (Mortality rate ratio) =5,1 (95% CI 1,2-21,2)] et le personnel de surveillance des trains [MRR= 2,67, 95% CI 0,75-9,62] alors que contrairement les conducteurs de train n'enregistraient qu'un risque relatif de mortalité de 1,02 [95% CI 0,23-4,55]. De plus il n'a pas été mis en évidence de relation dose-réponse entre expositions à des doses cumulées (mesurées en micro Tesla / années de champs électromagnétiques ELF ou mesurées en nombre d'années exposé à des niveaux supérieurs à 10 micro Tesla) et mortalité par cancer du cerveau. L'hypothèse d'un lien entre exposition professionnelle aux champs électromagnétiques de très basse fréquence dans le transport ferroviaire et la survenue de cancer du cerveau ne pouvait donc pas être retenu. Cependant, il était reconnu comme biais possible la difficulté d'effectuer des mesures méthodologiquement comparables entre les différentes catégories d'emplois et celle de procéder à des extrapolations empiriques sur les niveaux d'exposition présentés dans le passé. Minder et Pfluger ont également procédé à une comparaison de leur analyse avec 3 études portant aussi sur le personnel ferroviaire et l'exposition aux champs électromagnétiques de très basse fréquence de $16 \frac{2}{3}$ -Hz (Floderus et al. [1994] (56) Tynes et al. [1992] (154) et Alfredsson et al. [1996] (6)). Concernant le cancer du cerveau, il a été relaté un risque augmenté pour les conducteurs de train suédois (Floderus 1994), et pour les inspecteurs de voie en Norvège (Tynes 1992) (voir Tableau VI), ce qui suggère un lien avec une exposition aux champs électromagnétiques à long terme parmi ces personnels.

Tableau VI Résultats de 4 études concernant le risque de cancer du cerveau et l'exposition aux champs électromagnétiques de basse fréquence de 16 ⅔-Hz

Minder et Pfluger [2001] (108)			Floderus et al. [1994] (56)			Tynes et al. [1992] (154)			Alfredsson et al. [1996] (6)		
<i>emploi</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>RR</i>	<i>emploi</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>RR</i>	<i>Emploi</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>SIR</i>	<i>Emploi</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>RR</i>
Technicien de ligne (conducteur)	4	1,02	Conducteur de locomotive	8	1,1	Conducteur de locomotive	5	0,44	Conducteur de locomotive	10	1,0
Technicien de centre de triage	5	5,06	Chef de train	16	1,3	Conducteur de tram	6	2,04	Chef de train	2	0,8
Surveillant de train	11	2,67	Employé de chemin de fer	31	1,2	Inspecteur de voies	12	2,20			
Chef de station	3	1,00									

RR risque relatif

SIR ratio d'incidence standardisé

1.1.2- Bibliographie consacrée aux champs électromagnétiques de fréquence comprise entre 100 kHz et 300 GHz

Ces champs électromagnétiques sont également appelés radiofréquences (RF) et occupent une gamme de fréquences comprises entre 100 kHz et 300 GHz dans le spectre électromagnétique donc plus élevées que les champs ELF vus précédemment. Ils sont largement utilisés dans les sources de radiocommunication et les sources de micro-ondes, incluant les fréquences radios AM, FM, VHF (radio et télévision), UHF (télévision) et les communications par téléphones cellulaires, four à micro ondes, radars, communications satellite.

Les études sur le risque de cancer lié à l'exposition professionnelle aux rayonnements hautes fréquences et micro-ondes sont beaucoup plus rares. Les plus récentes sur le sujet n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative des tumeurs du système nerveux central parmi des populations de travailleurs dans l'industrie électronique ou le personnel militaire exposés à des champs de micro-ondes (Beall et al. [1996] (11), Grayson [1996] (61)). Beall et al. [1996] (11) ont ainsi mené une étude cas-témoins incluant 149 cas de cancer du cerveau comparés à 591 témoins issus d'un registre d'une compagnie électronique nord-américaine. Ces auteurs ont plus précisément focalisé leur recherche sur les salariés occupant des emplois de développement de consoles vidéo de visualisation et n'ont pas retrouvé de relation entre l'exposition aux champs électromagnétiques de haute fréquence à ces postes de travail et la mortalité par cancer du cerveau. Grayson [1996] (61) a conduit une étude cas-témoins portant sur le personnel militaire de l'US Air Force incluant 230 cas de cancers du cerveau pour 920 témoins, en se basant sur une cohorte d'individus mâles ayant au moins 1 année de service entre 1970 et 1989 dans l'armée. L'auteur a employé une matrice emploi-exposition pour évaluer l'exposition aux champs électromagnétiques basses fréquence et radiofréquences/micro-ondes, se basant plus particulièrement sur une estimation qualitative de l'exposition pour les champs électromagnétiques de haute fréquence (pas d'association, association possible, association potentielle). Les travaux de maintenance ou de réparation d'émetteurs de radiofréquences ou de micro-ondes ont été ainsi évalués. Une très discrète augmentation du risque pour le développement du cancer du cerveau parmi le personnel exposé aux champs électromagnétiques de haute fréquence, non significative, a été retrouvée (OR=1,28 95% CI 0,95-1,74). Cependant, dans une revue de littérature consacrée aux études épidémiologiques sur le cancer et l'exposition aux radiofréquences, Elwood [1999] (47) remarquait que celle-ci n'avait pas inclus le personnel ayant abandonné le service actif, introduisant possiblement un biais de sélection, étant donné que certains sujets pouvaient avoir quitté l'armée pour raisons de santé et présenter ultérieurement une tumeur cérébrale.

1.2- Cas particulier des téléphones portables et radio fréquences

1.2.1- Effets physiologiques

Les téléphones portables ou cellulaires connaissent depuis plusieurs années un grand succès et une énorme diffusion mondiale, l'industrie prévoyant qu'en 2005 on comptera environ 1,6 milliards d'abonnés dans le monde (source WHO OMS juin 2000). Parallèlement à ce développement, un nombre croissant de stations de base pour les téléphones mobiles sont installées, celles ci étant constituées d'une antenne radio de faible énergie communiquant avec les appareils des utilisateurs. Les téléphones mobiles actuels fonctionnent à des fréquences comprises entre 800 et 1800 MHz ; hormis les signaux sporadiques utilisés pour garder le contact avec les stations de base les plus proches, le téléphone ne transmet de l'énergie RF que lors des communications alors que les stations de bases transmettent continuellement des signaux. Il convient de distinguer également les combinés de téléphones mobiles, transmetteurs de RF de faible énergie, dont l'émission maximale se situe entre 0,2 et 0,6 Watts, les émetteurs radio portatifs pouvant émettre 10 watts ou plus. La puissance du champ RF, et donc l'exposition d'un utilisateur, diminuera rapidement avec la distance : aussi, l'exposition d'un utilisateur d'un combiné situé à plusieurs dizaines de centimètres de la tête (système main libre) sera beaucoup plus basse que celle de celui utilisant le combiné à proximité de la tête.

Les champs RF pénètrent dans les tissus exposés à une profondeur qui dépend de la fréquence, jusqu'à un centimètre aux fréquences utilisées par les téléphones mobiles. L'énergie est absorbée par l'organisme et produit de la chaleur qui est normalement dispersée par les mécanismes normaux de thermorégulation du corps. Il est clairement établi que tous les effets prouvés de l'exposition aux RF sont en relation avec cet échauffement.

1.2.2- Revue de bibliographie d'études épidémiologiques sur les téléphones portables et la survenue de tumeur cérébrale maligne

Plusieurs études récentes ont été publiées sur les effets cancérigènes supposés des téléphones mobiles, notamment sur la survenue de tumeurs cérébrales malignes. Hardell et al. [1999,2000] (67) (66) ont été à l'origine d'une étude cas-témoins de population en Suède comprenant 209 sujets (hommes ou femmes) porteurs d'une tumeur du cerveau et 425 témoins. Les cas sélectionnés dans le Registre national des cancers provenaient de deux régions différentes de Suède et ont été inclus entre 1994 et 1996. Le compte rendu anatomo-pathologique était disponible pour 198 cas (136 tumeurs malignes et 62 tumeurs bénignes). Les témoins appariés sur le sexe, l'âge et la région ont été tirés au sort dans le registre national de population. Un questionnaire envoyé à domicile aux sujets, éventuellement complété par entretiens téléphoniques et utilisé à l'aveugle du statut de cas ou témoins, a évalué l'exposition à divers facteurs de risque : facteurs professionnels (exposition aux rayonnements ionisants pour les personnels de santé, exposition chimiques), examens radiologiques, utilisation de téléphone cellulaire. Pour ce dernier facteur de risque, Hardell et al. ont noté une association significative (OR= 2,62, 95% CI 1,02-6,71) avec la survenue de tumeurs de la zone temporale, occipitale ou le lobe temporo-pariétal du côté de l'usage habituel du téléphone par le sujet (zone du cerveau la plus fortement exposée)^a. En revanche aucune association, ni pour les tumeurs de localisation controlatérale à l'oreille habituelle, ni pour l'ensemble des tumeurs quelqu'en soit le site, n'était observée. Ces résultats étaient cependant basés sur seulement 13 cas exposés (10 tumeurs malignes et 3 tumeurs bénignes), rendant difficile la prise en compte de l'analyse de relation exposition-effet de cette étude. D'autre part un biais de déclaration quant au côté habituel d'utilisation du téléphone ne peut être exclu.

Muscat et al. [2000] (112) ont réalisé une enquête cas-témoins entre 1994 et 1998 dans cinq établissements hospitaliers universitaires de la côte est des Etats Unis, portant 469 sujets (de 18 à 80 ans) atteints de tumeur cérébrale, et sur 422 témoins appariés. L'exposition aux radiofréquences émises par les téléphones mobiles a été caractérisée par questionnaire et mesurée en fonction du nombre d'heures d'utilisation mensuelle et du nombre d'années d'usage. Comparé aux non-utilisateurs, et après ajustement sur divers facteurs de confusion,

^a Association persistant après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque.

l'usage du téléphone mobile se traduit par un odds ratio de 0,85 (95% CI 0,6-1,2). Cependant la durée moyenne d'emploi était relativement faible, de 2,8 ans chez les cas et 2,7 chez les témoins. Le caractère homo-ou controlatéral du site tumoral par rapport au côté d'utilisation du téléphone dépendait de la région du cerveau atteinte, une localisation controlatérale étant plus fréquemment observée pour les tumeurs du lobe temporal. Tous les types histologiques de cancer montraient des OR inférieurs à 1, sauf pour une forme rare, les neuro-épithéliomes (OR=2,1 95% CI 0,9-4,7). Les auteurs n'ont donc pas relevé d'excès de risque de cancer du cerveau en rapport avec l'usage du téléphone portable, tout en admettant que des recherches seraient encore nécessaires pour prendre en considération des durées d'induction plus longue.

Inskip et al. [2001] (74) ont procédé à une autre étude cas-témoins entre 1994 et 1998 auprès de 782 sujets atteints de tumeurs intra-crâniennes (cancer du cerveau, méningiomes, neurinomes de l'acoustique) et de 799 témoins victimes d'affections non tumorales, appariés (zone de résidence, âge et sexe), dans trois villes des Etats Unis. L'utilisation d'un téléphone mobile pendant au moins 100 heures cumulées n'était pas associée à la survenue d'une tumeur cérébrale (OR= 1,0, 95% CI 0,6-1,5 ; pour l'ensemble des formes de tumeurs cérébrales, et OR= 0,9, 95%CI 0,5-1,6 pour les gliomes). Les auteurs n'ont pas objectivé de relation entre la présence d'un cancer du cerveau et l'intensité de l'usage (plus de 60 minutes par jour, ou plus de 5 ans), non plus qu'entre celui-ci et le côté de la tumeur). De même que Muscat et al. [2000] (112), les auteurs concluaient que si aucun lien n'était démontré entre l'emploi d'un mobile et l'apparition de tumeur cérébrale, rien ne permettait de se prononcer sur les conséquences d'une exposition à long terme (utilisation par 8 % seulement des sujets d'un téléphone mobile avant 1993).

1.3- Conclusion sur la mise au point de la revue de bibliographie sur les champs électromagnétiques et le cancer du cerveau

Les nombreuses enquêtes qui se sont intéressées à la relation entre champs électromagnétiques et cancer du cerveau sont donc souvent contradictoires ; aucun effet dose-réponse n'a été à ce jour mis en évidence. Cependant un nombre non négligeable d'études ont mis en évidence un excès de risque. Il n'est donc pas certain de pouvoir exclure totalement la probabilité d'une liaison entre champs électromagnétiques et cancer du cerveau. Un argument souvent avancé par les auteurs pour expliquer la difficulté d'établir un lien réel serait d'autre part le temps de latence nécessaire pour développer une tumeur cérébrale maligne primitive au contact de ces champs : un recul suffisant fait donc défaut dans la plupart des études publiées à ce jour, en

particulier pour les téléphones portables ou par exemple dans l'étude de Morgan et al. (110) sur l'entreprise Motorola, où la population d'étude pouvait être considérée comme relativement très jeune.

2- Phytosanitaires et tumeurs cérébrales malignes

Par produits phytosanitaires, on entend tous ceux destinés à limiter, détruire, attirer ou repousser les ravageurs des plantes. Ils comprennent des substances chimiques, des dispositifs (pièges à phéromones) et même des organismes (bactéries).

Le mot *pesticide* est plus spécifique et inclut les herbicides, insecticides et fongicides, ainsi que les produits algicides ; les répulsifs d'animaux et d'insectes; les produits nettoyants et antimicrobiens ; les produits de préservation des matériaux et du bois et les dispositifs contre les insectes et les rongeurs.

La plupart des pesticides sont intentionnellement toxiques pour cibler certains organismes. Ils comprennent un ingrédient « actif », celui ayant un effet pesticide, et d'autres, dont les surfactants et les adjuvants qui servent à augmenter les effets de l'ingrédient actif et peuvent aussi nuire à la santé humaine ou à l'environnement.

2.1- Insecticides, fongicides, herbicides et cancérogenèse (165)

(45)

Les pesticides sont des agents chimiques destinés à tuer, prévenir ou contrôler la prolifération d'insectes, parasites, champignons, etc... en somme les espèces végétales ou animales indésirables qui causent des dommages dans la production, le stockage, le transport, la vente de produits agricoles, du bois et la transformation en produits dérivés ou la nourriture pour animaux ou encore des substances administrées aux animaux pour le contrôle ou l'élimination d'insectes ou parasites sur leur corps ou dans leur organisme. Sont exclus de cette définition les fertilisants, les nutriments pour plantes ou animaux, les additifs de nourriture et les drogues ou médicaments administrés aux animaux. Ce sont des agents biologiquement actifs pouvant affecter l'homme.

Un effet chronique de certains de ces agents est la survenue de cancers.

Les recherches réalisées sur l'animal montrent à l'évidence un lien entre cancer et pesticides (Blair et al. [1990] (19)). Sur 51 pesticides évalués par le National Cancer Institute et le

National Toxicology Program (Etats Unis), 24 ont démontré des effets cancérogènes. Etant donné que les pesticides étudiés avaient été sélectionnés en raison des fortes présomptions concernant leur cancérogénécité, beaucoup d'auteurs estiment que 50 % environ des pesticides seraient des agents cancérigènes chez l'animal.

2.2- Principaux groupes chimiques de pesticides

Certaines formes de produits phytosanitaires ont probablement fait leur apparition à l'époque de la Rome ancienne mais l'emploi de produits synthétisés a commencé dans les années 1930 et s'est généralisé à la fin de la Seconde Guerre mondiale. Aujourd'hui, on compte de nombreux groupes chimiques de pesticides à disposition. Le premier groupe, les produits **organochlorés**, a été commercialisé dans les années 1940. De 1945 à 1965 environ, ces organochlorés ont servi de façon intensive partout en agriculture et en aménagement forestier, dans la protection des bâtiments de bois et de la santé, face à une vaste gamme d'insectes nuisibles (DDT, Dieldrin, Lindane, Endosulfan, Metoxychlor, DicofoI,...).

La découverte d'un deuxième groupe de produits plus puissants, les composés **organophosphorés**, a abouti au remplacement d'une majorité d'organochlorés. Ils interfèrent avec la transmission cholinergique dans le système nerveux et affectent l'homme en raison de la similitude entre système nerveux humain et celui des insectes. Certains organophosphorés sont systémiques ; ils pénètrent dans les tissus de la plante hôte qui, par la suite, inhibent ou tuent les bactéries, champignons ou insectes parasites, en opposition aux pesticides non systémiques.

Les **carbamates** sont des insecticides nés plus tard que les organochlorés et les organophosphorés ; ils sont par ailleurs moins utilisés en terme de quantité. Leur emploi est toutefois diversifié ; certains ont déjà beaucoup servi à la protection des forêts tandis que d'autres sont encore largement utilisés contre les insectes qui s'attaquent à la pomme de terre et aux céréales. Le groupe synthétique des **pyréthroïdes** est plus récent, datant du début des années 1970, même si la source naturelle de ce composé, le pyrèthre, est utilisée par l'homme depuis des siècles. Les pyréthroïdes synthétiques sont plus stables à la lumière que les groupes précédents et possèdent une activité insecticide plus forte, environ 10 fois celle de la plupart des organophosphorés et des carbamates. La stabilité et l'efficacité des pyréthroïdes synthétiques expliquent leur usage de plus en plus répandu depuis 20 ans sur les fruits, les légumes et le maïs. L'activité insecticide plus forte de ces produits chimiques permet d'avoir recours à des doses relativement modestes (environ 100 grammes à l'hectare).

Alors que les groupes nommés ci-dessus sont en majorité des insecticides, deux pesticides populaires, le 2,4-D et le 2,4,5-T constituent des **herbicides phénoxy**. En fait, le 2,4-D a été le premier herbicide sélectif à connaître un succès commercial. Un herbicide est sélectif lorsqu'il combat les mauvaises herbes dans un champ cultivé sans endommager la plante cultivée. Outre les principaux groupes chimiques dont il vient d'être fait mention on en retrouve de nombreux autres sur le marché, tels les aldéhydes, les amides, les pyridil, les isoxazoles et autres.

2.3- Exposition professionnelle aux insecticides, fongicides et herbicides

2.3.1- Professions agricoles

Les professions agricoles constitueraient environ 80 % de celles exposées aux Etats Unis (Zahm et al. [1997] (165)), incluant fermiers, salariés agricoles, épandeurs, etc. De nombreuses études se sont penchées sur cette population. Comme nous le verrons, peu d'études épidémiologiques sont à même d'isoler chez elle le "facteur pesticide" comme source de risque de tumeurs cérébrales malignes avec une significativité satisfaisante.

2.3.2- Professions non agricoles

Elles concernent une large variété de métiers, comprenant dans les manufactures de pesticides les techniciens de contrôles, les opérateurs de conditionnement, mais aussi les employés à l'entretien d'espaces verts, le personnel chargé de l'entretien des sols et maisons, les toiletteurs d'animaux familiers, etc.

2.4- Etudes épidémiologiques se rapportant directement ou indirectement aux phytosanitaires et aux tumeurs cérébrales malignes

Les publications comparent fréquemment le risque de maladie parmi les agriculteurs rapporté à la population générale et un excès de cancer du cerveau est souvent signalé. La plupart des études évaluent toutefois le risque de cancer simplement au regard de la profession d'agriculteur et peu d'entre elles ont fait une estimation entre l'exposition aux pesticides et survenue de tumeur cérébrale maligne.

Appréhender la question controversée de cette éventuelle liaison nécessite pour Bohnen et Kurland [1995] (21) de distinguer les différentes études épidémiologiques sur le sujet en fonction de leur validité à déterminer des relations causales entre antécédents d'exposition et développement de la pathologie.

2.4.1- Etudes de séries de cas

Il est rapporté des séries de cas où est suggérée une association entre cancer et agents chimiques tels que les pesticides, présents dans l'environnement habituel du cas relaté, ou suspectés se trouver dans l'ambiance de travail. Cependant ces études comportent des biais de sélection des sujets. Elles ne donnent pas de taux de risque, et ne permettent pas de comparaison avec d'autres études mais peuvent être à l'origine de recherches ultérieures visant à conforter les hypothèses émises dans leurs conclusions.

Smith-Rooker et al. [1992] (142) ont revu dans une étude descriptive environnementale et professionnelle une cohorte de 100 cas de glioblastomes provenant d'un registre du cancer de l'Arkansas : plus d'un tiers des patients provenait de trois régions où sont cultivés le riz et le coton ou des produits dérivés du bois. Presque un tiers travaillait dans les secteurs de production de riz, de coton ou de bois (risque d'exposition aux herbicides). Néanmoins, ces auteurs n'ont pu fournir d'explication au fait que des régions agricoles similaires ne retrouvaient pas d'excès de malades présentant ce type de tumeur (voir Tableau VII).

**Tableau VII Etudes de séries de cas concernant l'exposition aux produits
phytosanitaires et tumeurs cérébrales**

Référence/ année	Type pesticide	Type de tumeurs Nombre de cas et sources	Type de comparaison / type d'étude	Résultats	Type d'exposition ou profession
Smith- Rooker [1992] (142)	Herbicides	Glioblastomes 100 cas de patients provenant de la région de l'Arkansas (U.S.) (registre du cancer).	Revue de 100 cas de glioblastomes confirmés. Examen du lieu de résidence et de la profession exercée dans l'année précédent le diagnostic. Etude descriptive.	Plus d'un tiers de patients provenant de trois lieux de résidence proches de cultures de riz ou de coton Presque un tiers de patients travaillant dans les secteurs de production de riz, coton ou de bois (risque d'exposition aux herbicides).	Examen des lieux de résidence situés près des lieux de culture de riz et de coton, et des professions exercées.

2.4.2- Etudes de registres et études environnementales

Dans ces études, les taux de survenue de cancer pour des populations spécifiées faisant partie de régions géographiques ou déterminées par recensement sont comparés avec les pourcentages enregistrés dans d'autres groupes. Ces études de registre diffèrent des enquêtes cas-témoins en ce sens que les expositions et les informations concernant les facteurs de confusion sont collectées pour des groupes homogènes de personnes plutôt que pour des individus. Souvent l'amplitude du risque attribué à un groupe exposé peut être erronée en raison de la non-connaissance de la distribution de facteurs de confusion parmi les individus exposés et non exposés.

L'interprétation des résultats est donc problématique et les déductions faites sur les expositions individuelles et le risque réel le sont également souvent. Une difficulté supplémentaire provient du fait que l'on utilise ici les certificats de décès pour identifier les cas de tumeurs : or ces documents n'apportent en général pas de renseignements sur les vérifications éventuellement opérées pour authentifier le diagnostic. Sa pertinence peut donc être remise en cause et ceci peut être à l'origine d'un biais de mauvaise classification, en ne distinguant pas par exemple les cas de métastases cérébrales secondaires à d'autres cancers primitifs.

Parmi les études concernant les registres de cancer, on peut citer celle de Wiklund [1983] (162) dans laquelle le risque relatif pour les tumeurs cérébrales (sans distinction du type de tumeur, avec le nombre de cas observés rapporté au nombre attendu dans la population générale) chez les agriculteurs était non significativement élevé, de l'ordre de 1,08. Burmeister [1981] (25) n'a pas retrouvé non plus d'excès significatif de cancer du cerveau parmi 121.101 fermiers dans l'Iowa.

Godon et al. [1991] (60) ont cherché à analyser les relations entre la mortalité par cancer du cerveau et la répartition géographique de l'utilisation des pesticides en agriculture au Québec pendant la période 1976-1985. Ces auteurs n'ont pas établi de liaison positive entre données de mortalité par tumeur cérébrale maligne et régions géographiques québécoises classées en trois catégories d'exposition (peu, moyennement et très exposé). De faibles associations ont pourtant été observées en ce qui concerne les hommes entre 15 et 64 ans et les femmes entre 35 et 64 ans. Ces corrélations ont été cependant trouvées après un grand nombre de tests statistiques épidémiologiques et il se pourrait que ces résultats soient le fruit du hasard. Mc Laughlin et al. [1987] (102) dans une étude de registre du cancer pour la période 1961-1979

croisée avec les données de recensement de 1960 n'ont pas non plus noté d'élévation significative du risque pour les gliomes chez les agriculteurs (RR=1,1) (voir Tableau VIII).

Davis et al. [1993] (40) ont revu les données de taux de cancer publiés par l'OMS et celles issues de 20 études professionnelles provenant de huit pays industrialisés touchant les agriculteurs : ils ont pu constater des taux significativement augmentés de survenue de cancer du cerveau dans la population générale de six pays dans la classe d'âge 64 à 84 ans au cours des années 1969 à 1986. Ils ont également noté un risque relatif pour ce même type d'affection qui tendait à être augmenté chez les agriculteurs dans la plupart des enquêtes professionnelles (RRC -risque relatif combiné- = 1,05 95% CI 0,99-1,12).

Wingren et Axelson [1992] (163), en comparant la mortalité d'agriculteurs par cancer du cerveau dans une région industrielle suédoise (industrie du verre), ont relevé un risque accru pour ceux-ci par rapport à la population nationale sans toutefois préciser le facteur environnemental éventuellement susceptible d'être à son origine.

Une étude française menée par Viel et al. [1998] (158) a intéressé une population d'agriculteurs français âgés de 35 à 74 ans. La mortalité par cancer du cerveau était significativement élevée dans ce groupe comparativement à la norme nationale (SMR = 125, 95 % CI =110,3-141,7). En utilisant un indice d'exposition aux pesticides employés en viticulture, un lien significatif a été retrouvé par ces auteurs entre décès par cancer du cerveau et l'exposition à ceux-ci.

Mills [1998] (107) a récemment réalisé une étude environnementale en reprenant à travers un registre du cancer californien l'incidence ajustée à l'âge de divers sites de cancer pour des types de population variés et en croisant ces données avec celles faisant état de l'usage de différents types de pesticides dans la région avant 1993. Il a ainsi mis en évidence un coefficient de corrélation élevé entre population hispanique mâle, atrazine (herbicide) et cancer du cerveau. La population hispanique est en effet traditionnellement employée comme main-d'œuvre pour les travaux agricoles dans cette partie des Etats Unis. Cette étude est une des rares à avoir recherché des corrélations entre l'utilisation de pesticides très spécifiques et l'incidence de certains cancers et à avoir en particulier mis en évidence une corrélation positive entre un herbicide particulier et la survenue de tumeur maligne chez l'adulte. L'herbicide en question (atrazine) n'est plus actuellement commercialisé aux Etats Unis et Mills précise que l'on peut raisonnablement considérer que l'on s'est servi ce produit dans les 20 années précédant 1993 (date de mise à jour de la base de données exploitée par l'auteur sur les pesticides utilisés en Californie). Cependant il n'exclut pas que cette corrélation positive puisse être également expliquée par l'emploi conjoint d'adjuvants, par exemple la présence de solvants dont le benzène dans les formulations de ces pesticides (afin d'en faciliter l'application et l'efficacité). De ce fait cette étude environnementale doit être interprétée avec

prudence pour son auteur en raison de ses limites méthodologiques, une corrélation positive n'impliquant pas de relation de cause à effet, en raison de la non évaluation de facteurs confondants comme ici les solvants.

Heinemann et al. [1995] (71) se sont penchés sur l'incidence des tumeurs du cerveau dans la population féminine de Shanghai (Chine), recherchant la profession de 276 personnes présentant une lésion cérébrale primitive maligne pour la période 1980-1984, identifiée dans le registre du cancer local. Un excès significatif a été noté, en particulier dans la population travaillant dans la culture céréalière ($SIR = 6,5$), les auteurs trouvant par ailleurs un risque croissant en fonction de l'exposition aux pesticides.

**Tableau VIII Etudes épidémiologiques environnementales et de registre concernant les
phytosanitaires et le risque de tumeur cérébrale**

Référence	Type de tumeur Nombre de cas	Type de comparaison	Ratio	Significativité	Provenance
Wiklund [1983](162)	Cancer système nerveux. 744 cas	Ratio nombre de cas observés/ cas attendus	1,08	NS	Registre du cancer
Burmeister [1981] (25)	Cancer du cerveau. 111 décès parmi les fermiers mâles	PMR	111	NS	Certificats de décès
Godon et al. [1991] (60)	Cancers du cerveau. Population exposée aux pesticides 179 décès	Taux standardisés moyens (p.100000 habitants)	2,7 population très exposée. 4,1 population moyennement exposée. 3,8 population peu exposée.	NS	Registre des décès du Québec
Mc Laughlin et al. [1987] (102)	Gliomes	RR	1,1	NS	Registre du cancer Suède
Davis et al. [1993] (40)	Cancer du cerveau	RRC	1,05	NS	

Référence	Type de tumeur Nombre de cas	Type de comparaison	Ratio	Significativité	Provenance
Wingren et Axelson [1992] (163)	Cancer du cerveau			NS	Registre de mortalité suédois
Viel et al. [1998] (158)	Cancer du cerveau. 837.413 agriculteurs mâles et travailleurs agricoles âgés de 35 à 74 ans, suivis de 1984 à 1986. 258 décès par cancer du cerveau (contre 201,15 attendus)	SMR	125 (95 % CI=110,3-141,7)	Significatif	INSERM Données INSEE de recensement (1975 et 1982)
Mills [1998] (107)	Cancer du cerveau	Coefficients de corrélation r (Pearson)	$r=,54$ pour l'atrazine (herbicide) et le cancer du cerveau dans la population californienne mâle hispanique	NS	Registre du cancer californien Taux (ajustés à l'âge) d'incidence pour le cancer disponibles pour 58 comtés californiens de 1988 à 1992. Bases de données du département de régulation des pesticides californiens

NS non significatif

RR risque relatif

RRC risque relatif combiné

r : coefficient de corrélation

2.4.3- Etudes cas-témoins

Une grande quantité d'articles concerne des études cas-témoins sur les pesticides et les tumeurs du cerveau, utilisant une estimation directe ou indirecte de l'exposition à la nuisance (voir Tableau IX). Nombre d'entre elles sont de type rétrospectif, dérivées de l'exploitation de données de registres du cancer ainsi que de certificats de décès. D'autre part, il en est peu qui peuvent directement juger de l'exposition aux pesticides en terme de dose, de durée et de spécificité du produit chimique employé : la plupart utilisent des paramètres moins précis, comme la catégorisation des postes où les travailleurs sont soumis à une plus grande exposition potentielle.

Dans ce cadre, Musicco et al. [1982] (113) ont montré une proportion plus élevée d'agriculteurs italiens hospitalisés parmi les patients admis pour gliomes que parmi les témoins ; cependant les résultats n'ont pas révélé de significativité dans une analyse stratifiée pour l'âge ou le sexe. Dans une étude ultérieure, Musicco et al. [1988] (114) ont rapporté un risque relatif pour les gliomes de 1,6 ($p=0,0025$) chez les agriculteurs, ce qui était significatif quand la comparaison était effectuée avec un groupe de témoins non atteints de tumeur cérébrale ou atteint d'une autre affection neurologique non tumorale. Les mêmes auteurs ont par ailleurs indiqué l'existence d'un risque relatif de 2,0 ($p=0,006$) chez ceux qui déclaraient utiliser des insecticides ou des fongicides, contrairement à ce qui était observé dans la classe de ceux usant uniquement d'herbicides ou de fertilisants. D'autre part, il semble que quelques-uns faisaient usage de fongicides dérivés du sulfate de cuivre anhydre dont certains contenaient des alkyls urées précurseurs de composés N- nitroso alkyls urées connus pour être de puissants inducteurs de tumeurs cérébrales chez l'animal (IARC [1978]) (72) d'où l'hypothèse que ceux ci pouvaient être à l'origine d'un taux anormalement élevé de survenue de tumeurs cérébrales. Musicco et al. n'ont pu cependant fournir de données sur les doses ou la durée individuelle d'exposition par le biais d'une matrice emploi-exposition ou un score d'exposition professionnelle par exemple, proposés dans des études ultérieures concernant les pesticides (voir chapitre sur les matrices emplois-exposition et les pesticides). Enfin un biais a peut être été introduit dans cette étude puisque le groupe des témoins comportait des patients atteints de tumeurs cérébrales non astrocytaires, comme des méningiomes, adénomes

pituitaires et métastases cérébrales, et ce tandis qu'a été soulevée une éventuelle relation entre pesticides et survenue de certaines de ces tumeurs chez les sujets contrôles, tendant ainsi à ramener le risque estimé vers 1.

Olin et al. [1987] (116) ont comparé 78 patients atteints de tumeur cérébrale maligne primitive avec des témoins hospitalisés et des groupes de contrôle de la population générale à l'aide d'un questionnaire portant sur l'exposition à des nuisances de l'environnement ou du lieu de résidence. Quelques items de leur questionnaire tel que "vit près d'une usine pétrochimique", "travaille dans un aéroport" ou "vit près d'une usine de retraitement des eaux usées" trouvaient une réponse positive de la part de certains malades atteints de cancer du cerveau au contraire des items "travaille avec des composés chimiques organiques" ou "vit près d'une usine chimique". Ce type d'enquête cas témoins par questionnaire peut, étant donné la publicité faite entre pesticides et maladie, induire des faux positifs, les individus essayant lors de leurs réponses d'identifier tous les événements ayant pu provoquer leur maladie (voir Tableau IX: risque relatif discutable? Larges intervalles de confiance...)

Thomas et al. [1986] (150) n'ont pas remarqué de lien entre agriculteurs et risque de cancer du cerveau (OR=0,8) dans une étude dérivée de certificats de décès de 718 cas pour 738 témoins. De même, Speers et al. [1988] (143), dans une enquête cas-témoins utilisant des données de mortalité par gliome de 202 hommes décédés au Texas, n'ont pas mis en évidence de relation entre tumeur cérébrale maligne et la profession d'agriculteur.

Brownson et al. [1990] (23) ont par contre trouvé un risque augmenté, cependant statistiquement non significatif (OR= 1,5 95% CI 1,0-2,4) chez les cultivateurs dans une étude de 312 cas et de 1248 témoins provenant d'un registre du cancer.

Reif et al. [1989] (126) se sont penchés sur des données de registres du cancer portant sur 425 cas et 19452 témoins et ont découvert une proportion élevée de patients travaillant dans l'agriculture, l'industrie forestière ou la pêche. Cependant ils n'ont retrouvé qu'un OR de 1,11 (95% CI= 0,8-1,55) statistiquement non élevée pour la catégorie générale des agriculteurs et des travailleurs agricoles (voir également Reif et al. [1989] (127)).

Ahlbom et al. [1986] (2) ne font pas non plus de liaison statistiquement significative entre patients exposés aux herbicides ou aux insecticides (vivant à proximité d'une ferme) et risque de développer un astrocytome.

Forastière et al [1993] (58), dans une étude de même type dérivée de renseignements provenant de certificats de décès, n'ont pas objectivé d'augmentation de risque de cancer du cerveau parmi les agriculteurs d'une région agricole italienne ayant plus de 10 ans d'expérience.

Cordier et al. [1988] (38) ont mené une étude incluant 125 sujets atteints de gliome comparés à 238 témoins porteurs d'une pathologie neurologique non néoplasique et non vasculaire. Les

informations concernant la carrière professionnelle ont été obtenues grâce à un questionnaire et aux dossiers médicaux. Les diagnostics de gliomes étaient confirmés histologiquement. Ils ont rapporté 9 cas de gliomes survenus chez des patients ayant utilisé des substances chimiques pour le traitement et la conservation du bois : ont été notamment identifiés des produits de type créosote, pesticides organochlorés, solvants. Un composé en particulier comprenait une association de pentachlorophénol et de lindane. Ce type de préparation pouvant aussi contenir des impuretés reconnues comme cancérogènes, tels d'autres types de chlorophénols et de petites quantités de dérivés de dioxines. Un questionnaire a permis aux auteurs de mettre en évidence pour les cas une plus grande fréquence d'exposition à des solvants organiques et à des composés organochlorés utilisés pour la préservation du bois que pour les témoins travaillant dans sa transformation. Cependant le nombre de cas reste très faible dans cette étude et ses résultats doivent être interprétés avec circonspection.

Enfin, récemment, Aschengrau et al. [1996] (10) ont été à l'origine d'une enquête cas-témoins environnementale cherchant la relation entre risque de cancer et proximité de l'habitat avec des champs cultivés de canneberge^b dans le Massachusetts. Une possible exposition des riverains aux herbicides et aux pesticides avait été relevée dans cette région, de nombreux herbicides, pesticides ou fongicides ayant été utilisés sur ces champs cultivés depuis les années 1930 (DDT, aldrin, acide 2,4,5 tri chlorophénoxy acétique, heptachlor, chlordane, malathion, etc.). L'épandage aérien des champs a été largement employé et particulièrement du milieu des années 1950 aux années 1970. Les auteurs ont rapporté 42 cas de tumeurs cérébrales parmi des résidents permanents des régions attenantes à ces cultures, diagnostiqués entre 1983 et 1986. Ils ont trouvé une augmentation du risque significative chez les habitants vivant à moins de 1000 mètres des cultures (OR=2,0 95%CI 0,8-4,9). Ils remarquent cependant que ces résultats doivent être interprétés avec prudence, étant donné le faible nombre de cas.

Cocco et al. [1998] (33) ont effectué une étude cas-témoins dérivée de certificats de décès, à "grande échelle", puisque le risque de cancer du cerveau a été analysé par industrie et emploi sur 28.416 cas et 113.664 témoins parmi 4,5 millions de décès enregistrés dans 24 états des USA entre 1984 et 1992. Ils ont utilisé une matrice emploi-exposition pour six facteurs de risque potentiels, dont les champs électromagnétiques, les solvants, les herbicides et autres pesticides. Ils ont remarqué une augmentation du risque pour les hommes et femmes de race blanche d'environ 30 à 70 % (OR) pour trois facteurs désignés comme herbicides, autres pesticides et contact avec les animaux, sans pouvoir dissocier les effets de chacun d'eux, car les individus exposés étaient largement les mêmes dans les trois groupes (OR= 1,3 pour les 3

^b baie rouge à goût acidulé

facteurs, 95% CI 1,2-1,4). Les critiques formulables sur ce type d'étude portent encore ici sur les certificats de décès, devant le manque de précision du diagnostic ou la pauvreté d'information sur le travail effectué par les individus, entraînant une mauvaise classification de la maladie et une mauvaise estimation des expositions réelles.

Cocco et al. [1999] (34) ont plus récemment repris l'étude précédente, en axant leur recherche sur le risque professionnel de cancer du système nerveux central chez les femmes aux Etats Unis : ils ont réalisé leur analyse dans une étude cas-témoins dérivée également de l'exploitation de certificats de décès et portant sur 12980 cas de cancers du cerveau dans 24 états et 51920 témoins décédés de pathologies autres que malignes ou neurologiques dans la période 1984-1992.

Ils ont d'autre part utilisé une matrice emploi-exposition nouvelle se basant sur la probabilité d'exposition (nulle=0, basse=1, moyenne = 2, haute =3) et son intensité (0= nulle, basse=1, moyenne=2 et 3 =forte) à 11 agents professionnels suspects de participer à l'augmentation du risque de tumeur du système nerveux central (champs électromagnétiques (EMF), solvants, solvants hydrocarbonés aliphatiques chlorés (CAHs), méthylène chloride, benzène, nitrosamines, plomb, hydrocarbures aromatiques polycycliques, insecticides, fongicides, herbicides et un facteur accessoire, le contact avec le public. Les auteurs ont surtout relevé une augmentation modeste du risque parmi les femmes exposées aux solvants, insecticides et fongicides, et en contact avec le public, de l'ordre de 10 à 30 %. Malheureusement ils n'ont pu mettre en évidence une augmentation significative pour chacun des facteurs de risque cités plus haut, pris séparément. Cependant, les plus hauts niveaux de risque étaient retrouvés avec les groupes présentant une exposition fortement probable aux insecticides, herbicides (OR= 1,5 95% CI 1,1-2,1) et fongicides (OR= 1,7 95% CI 1,2-2,3), avec un excès de risque estimé de l'ordre de 40 à 50%. Les auteurs émettaient cependant une sévère réserve, du fait de l'exploitation de certificats de décès, quant à la justesse des informations apportées sur les expositions professionnelles réelles des personnes (impossibilité de mettre en évidence des niveaux de risque pertinents) limitant ainsi l'intérêt de leur matrice emploi-exposition. Ces auteurs insistaient finalement sur la nécessité d'appliquer cette matrice dans de futures enquêtes discriminant mieux l'historique professionnel des personnes.

Tableau IX: Etudes cas témoins évaluant directement ou indirectement la relation entre pesticides et cancer du cerveau

Référence	Type de tumeur Nombre et source des cas	Nombre et sources des témoins	Type d'exposition ou travail	Méthode	Type de comparaison	Résultats Significativité
Musicco et al. [1982] (113)	Gliomes. 42 cas hospitalisés	42 témoins. (pathologie neurologique non néoplasique ou tumeur bénigne)	Agriculteurs	Questionnaire	RR	Agriculteurs: RR=5; p<0,005 NS sur analyse stratifiée (RR=1,9)
Musicco et al. [1988] (114)	Gliomes. 420 cas hospitalisés	465 (tumeurs cérébrales non astrocytaires) +277 (affections neurologiques non malignes)	Profession (agriculteurs compris). Résidence	Questionnaire	RR	Agriculteurs: RR=1,6 (95%CI 1,0-2,4) Significatif avec comparaison avec le groupe total de témoins (NS avec contrôle sur groupe de témoins tumoral)

Référence	Type de tumeur Nombre et source des cas	Nombre et sources des témoins	Type d'exposition ou travail	Méthode	Type de comparaison	Résultats Significativité
Olin et al. [1987] (116)	78 astrocytomes	197 patients témoins +92 témoins parmi la population générale	Profession. Environnement résidentiel	Questionnaire	RR	RR=13,5 95%CI 2,4-76,3 pour les "personnes vivant près d'une usine pétrochimique" RR= 2,7, 95%CI 1,0-7,5) pour les "personnes vivant près d'une usine de traitement des eaux usées" NS
Thomas et al. [1986] (150)	718 cas de décès par cancer du cerveau	738	Profession (agriculteurs compris)	Certificats de décès	OR	OR=0,8 95% CI 0,4-1,8 pour les agriculteurs NS pour les agriculteurs
Speers et al. [1988] (143)	202 décès par gliomes	238 contrôles	Profession (Agriculteurs compris)	Certificats de décès	OR	OR=0,61 95%CI=0,3-1,22) NS pour les agriculteurs

Référence	Type de tumeur Nombre et source des cas	Nombre et sources des témoins	Type d'exposition ou travail	Méthode	Type de comparaison	Résultats Significativité
Brownson et al. [1990] (23)	312 cas de cancers du cerveau. Registre du cancer	1248 (cancers primitifs non cérébraux)	Profession (comprenant les cultivateurs)	Registre du cancer	OR	OR=1,5 95%CI=1,0-2,4) pour les cultivateurs NS
Reif et al. [1989] (126)	452 cancers du cerveau Registre du cancer	19452 témoins (cancers non cérébraux)	Profession (dont agriculteurs et travailleurs agricoles)	Registre du cancer	OR	OR=1,1 ; 95% CI 0,8-1,55) NS chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles
Ahlbom et al. [1986] (2)	78 astrocytomes	197 témoins avec méningiomes, adénomes pituitaires, ou anévrysmes cérébral +92 témoins population générale	Exposition aux herbicides ou insecticides	Questionnaire	OR	OR=2,4 95% CI= 0,9-6,5 quand comparaison avec témoins porteurs d'une pathologie neurologique et OR=1,3 ; 95% CI= 0,5-3,5 quand comparaison avec les témoins de la population générale NS

Référence	Type de tumeur Nombre et source des cas	Nombre et sources des témoins	Type d'exposition ou travail	Méthode	Type de comparaison	Résultats significativité
Forastière et al. [1993] (58)	1674 décès par cancer du cerveau provenant d'une région agricole italienne	480 témoins provenant de la même région décédés d'autres causes	Profession	Certificats de décès	OR	Risque de cancer du cerveau statistiquement non élevé (OR=1,04 95 % CI=0,43-2,44) pour les agriculteurs ayant plus de 10 ans d'expérience professionnelle
Cordier et al. [1986] (38)	Gliomes 125 cas d'hommes hospitalisés	238 témoins (patients hospitalisés pour pathologie neurologique non tumorale)	Profession (dont travailleurs dans la transformation du bois)	Questionnaire Dossiers médicaux	OR	OR= 1,6 (travailleurs dans la transformation du bois) NS
Ashengrau et al. [1996] (10)	Cancers du cerveau 37 cas	918 témoins	Environnemental	Questionnaire	OR	OR= 2,00 (95%CI 0,8-4,9) pour les habitants vivant à moins de 1000 m des cultures

Référence	Type de tumeur Nombre et source des cas	Nombre et sources des témoins	Type d'exposition ou travail	Méthode	Type de comparaison	Résultats significativité
Cocco et al. [1998](33)	Cancer du cerveau 28.416 cas	113.664 témoins	Professionnel	Certificats de décès	OR	OR= 1,3 (95% CI 1,2-1,4) pour les hommes de race blanche exposés aux herbicides, aux autres pesticides et le contact avec les animaux

NS non significatif

OR odd ratio

2.4.4- Etudes de cohortes

Dans ce type d'enquête des cohortes ou des groupes d'individus, avec une exposition documentée à un facteur de risque déterminé, tel les phytosanitaires, vont être suivis pendant des années pour déterminer si l'incidence de tumeurs cérébrales malignes et la mortalité qu'elle entraîne excède celle d'une cohorte non exposée ou une fraction appropriée de la population générale. Ces études de cohortes sont de type *prospectives* si la cohorte est définie en un temps donnée et a un suivi périodique, ou *historique* si la cohorte est définie dans le passé, le suivi provenant de l'étude des dossiers médicaux.

Les *cohortes historiques ou rétrospectives* auront en général des données incertaines sur l'intensité ou la fréquence des expositions, spécialement ici au regard de certains pesticides.

En effet les critiques communes aux enquêtes de cohorte *historiques ou rétrospectives*, ainsi que les enquêtes cas-témoins qui en dérivent, sont le plus souvent les suivantes :

- un petit nombre de sujets exposés, ce qui réduit d'autant le pouvoir d'identifier des risques accrus pour des emplois spécifiques,
- des sous-catégories de travail concernent en fait de larges catégories de travail, ce qui peut diluer le risque estimé en combinant en fait travaux à risque et non à risque,

- souvent seules des informations sur l'emploi en cours sont disponibles, ignorant l'exposition à des travaux à risque de courte durée, ce qui décroît la sensibilité de l'attribution d'un niveau d'exposition.

Les études de cohorte que nous relatons ci-après se sont intéressées à trois catégories de professions en raison de leur exposition directe ou indirecte aux pesticides : les employés d'usines de productions au contact à priori quotidien de ces produits, les applicateurs de pesticides et les agriculteurs.

2.4.4.(1) Cohortes de salariés d'usines de production de pesticides

Dans une publication de Coggon et al. [1986] (36), il n'a pas été observé d'excès significatif de mortalité par cancer du cerveau parmi une cohorte de 5754 salariés classés selon une exposition élevée, moyenne ou faible, "de fond ", travaillant à la fabrication d'acide 2 méthyl-4 chlorophénoxy acétique [MCPA] (herbicide phénoxy).

Fingerhut et al. [1991] (52) sont les auteurs d'une étude rétrospective de mortalité (certificats de décès) parmi 5172 ouvriers de 12 usines des Etats-Unis produisant des pesticides contaminés par les 2,3,7,8 -tetrachlorodibenzo -p -dioxins (TCDD) (« dioxines »). Cinq cas de décès par cancer du cerveau ou du système nerveux y ont été rapportés, ce qui était moins que la valeur attendue (SMR=0,68).

Lynge [1985] (98) a obtenu des résultats similaires en effectuant une étude rétrospective chez des sujets ayant été occupé avant 1982 à la production d'herbicides phénoxy au Danemark, herbicides potentiellement contaminés par les 2,3,7,8-TCDD cités plus hauts.

Bond et al. [1988] (22) ont effectué le suivi de 878 travailleurs d'une usine chimique américaine virtuellement soumis à l'action de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) (herbicide sélectif) entre 1945 et 1983. Une matrice emploi-exposition a été développée dans cette étude et l'analyse par site de production, durée d'exposition et doses cumulatives n'a pas retrouvé d'association entre le fait d'être en contact avec le 2,4 D et une cause particulière de décès. Aucun cas de mort par cancer du cerveau n'a été notamment relevé. Cependant pour les auteurs, la taille de la population étudiée, relativement faible, et la période de suivi limitée pour de nombreux travailleurs, restreignaient la force statistique de leurs constatations.

Wang et Mac Mahon [1979] (159) n'ont enregistré qu'un cas de décès par cancer du cerveau dans une enquête rétrospective effectuée sur 1403 salariés d'une manufacture de chlordane et d'heptachlor entre 1946 et 1976.

Wong et al. [1984] (164) n'ont pas trouvé non plus d'excès significatif de mortalité liée à cette pathologie dans une étude prospective de 3579 personnes employées entre 1935 et 1976 et exposées à des composés chimiques divers incluant 1,2 dibromo-3-chlorpropane (DBCP), tris (2,3-dibromopropyl) phosphate, PBB et DDT (pesticide).

Shindell et Ulrich [1986] (141), dans une enquête du même genre conduite de 1946 à 1985 chez 800 ouvriers d'une manufacture américaine de chlordane (pesticide), ont conclu à un taux de mortalité global moindre pour cette population que pour l'ensemble de la population générale américaine, ainsi qu'un taux de mortalité moindre dans la catégorie ayant les plus hauts niveaux sanguins de chlordane par rapport à ceux qui n'étaient pas affectés à la production.

Bloemen et al. [1993] (20) n'ont pas mis en lumière de relation significative entre exposition au 2,4-D et dérivés et mortalité par cancer du cerveau dans une cohorte de 878 travailleurs d'une usine chimique soumis au produit entre 1945 et 1986.

Saracci et al. [1991] (134) ont analysé les données d'une large cohorte internationale de sujets exposés aux herbicides phénoxy et chlorophénols et n'ont pas observé d'augmentation significative pour le taux standardisé de mortalité (SMR) concernant le cancer du cerveau.

Kogevinas et al. [1997] (89) ont examiné la mortalité par cancer chez 21.863 hommes et femmes suivis de 1939 à 1992, regroupés dans une étude internationale coordonnée par l'IARC. Composant 36 cohortes provenant de 12 pays différents, ils faisaient partie soit d'usines de production d'herbicides phénoxy ou de chlorophénols, soit de compagnie pratiquant l'épandage d'herbicides phénoxy. Ces 21.863 travailleurs étaient considérés comme ayant été exposé au cours de leur carrière professionnelle aux herbicides phénoxy ou au chlorophénols sur la base d'informations provenant de dossiers individuels tenus par les compagnies ou par les questionnaires d'exposition réalisés par ces mêmes compagnies à l'occasion de la réalisation de cette enquête. Une matrice emploi-exposition a été élaborée pour évaluer l'exposition des différentes classes de salariés aux herbicides phénoxy ou chlorophénols, ainsi que l'exposition aux TCDD (voir plus haut), donc aux contaminants identifiés comme dioxines. Si cette étude multicentrique a mis en évidence une discrète augmentation du risque de cancer tous types confondus (lymphomes non-Hodgkiniens en particulier) chez les sujets exposés aux herbicides contaminés par les dioxines, elle n'a pas noté de risque accru pour le cancer du cerveau (SMR= 0,69 95% CI 0,43-1,04), quel que soit le genre d'herbicide (phénoxy ou chlorophénols) à l'origine de l'exposition.

Burns et al. [2001] (26) ont récemment publié une mise à jour d'une étude de mortalité portant sur une cohorte d'employés d'une grande entreprise chimique américaine produisant des herbicides de type 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) et intéressant 1567 personnes potentiellement exposées dans la période 1945-1994. Trois décès seulement par cancer du

cerveau ont été trouvés sur l'ensemble de la cohorte avec un risque non significativement élevé (SMR=1,09 95% CI 0,22-3,19).

Sathiakumar et al. [1996] (136) ont effectué une étude concernant la mortalité entre 1960 et 1986 de 2.683 travailleurs ayant eu une exposition certaine ou supposée à l'herbicide de type triazine pendant sa fabrication, par rapport à la mortalité de 2.234 travailleurs ayant été possiblement en contact avec le produit. Une discrète augmentation du risque de cancer du système nerveux central a été remarquée, mais statistiquement non significative pour les auteurs (SMR=2,1, mais deux cas observés seulement).

Becher et al [1996] (12) ont eux-aussi mené une étude de mortalité parmi 2479 travailleurs, suivis en Allemagne de 1989 à 1992 et employés dans 4 usines de production d'herbicides phénoxy incluant des produits contaminés par le 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Ces auteurs ont constaté un excès de risque de mortalité par cancer pour l'ensemble de la cohorte (SMR=119 95% CI 100-141) et en particulier un excès de risque de mortalité par cancer du cerveau (SMR = 231 95% CI 48-675) pour une des sous-cohortes (site de Boehringer Ingelheim), mais l'étude ne relevait que 3 décès pour ce type de cancer.

Tableau X Etudes de cohortes de salariés travaillant à la production de pesticides ayant évalué l'incidence ou la mortalité par tumeur cérébrale maligne

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Coggon et al. [1986] (36)	Cancer du cerveau	5754 travailleurs suivis entre 1947 et 1975	2,4-D MCPA (Herbicide phénoxy)	SMR	Etude rétrospective de mortalité	NS
Fingerhut et al. [1991] (52)	Cancer du cerveau	5172 travailleurs dans 12 usines de fabrication de produits chimiques	Produits chimiques contaminés par TCDD ou 2,3,7,8-tetrachlorodibenz o-p-dioxine)	SMR	Etude rétrospective de mortalité	SMR= 0,68 NS
Lynge [1985] (98)	Cancer du cerveau	3390 hommes et 1069 femmes employés avant 1982 dans des manufactures d'herbicides au Danemark	(Herbicides phénoxy) MCPA 2,4,5- T contaminés par 2,3,7,8- TCDD		Etude de registre Cas de cancers	NS
Bond et al. [1988] (22)	Cancer du cerveau	878 travailleurs à la Dow Chemical, USA, Midland, Michigan entre 1945 et 1983	2,4 D	SMR	Etude rétrospective de mortalité	NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats significativité
Wang et Mac Mahon [1979] (159)	Cancer du cerveau	1403 travailleurs dans une manufacture de chlordane et d'heptachlor entre 1946 et 1976	Chlordane et heptachlor	SMR	Etude rétrospective de mortalité	NS
Wong et al. [1984] (164)	Cancer du cerveau	3579 travailleurs employés entre 1935 et 1976 exposés à divers composés chimiques	DBCP, Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate, PBB, DDT	SMR	Etude prospective de mortalité	NS
Shindell et Ulrich [1986] (141)	Cancer du cerveau	800 employés dans une usine de production américaine de chlordane	Chlordane	SMR	Etude prospective de mortalité	NS
Bloemen et al. [1993] (20)	Cancer du cerveau	878 travailleurs secteur chimique suivis entre 1945 et 1983	2,4 D	SMR	Étude rétrospective de mortalité	NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats significativité
Saracci et al. [1991](134)	Cancer du cerveau	18.910 travailleurs à la production ou au conditionnement d'herbicides phénoxy (inclus les herbicides contaminés par les TCDD)	Herbicides phénoxy Chlorophénols	SMR	Étude rétrospective de mortalité	NS
Kogevinas et al. [1997](89)	Cancer du cerveau	21863 travailleurs dans 36 cohortes de 12 pays, suivis de 1939 à 1992	Herbicides phénoxy TCDD	SMR= 0,69 (95% CI 0,43-1,04)	Étude rétrospective de mortalité	NS
Burns et al. [2001] (26)	Cancer du cerveau et autres tissus du système nerveux	1567 employés exposés à la Dow Chemical Company, suivi de 1945 à 1994	(Herbicides phénoxy) 2,4 -D	SMR	Etude rétrospective de mortalité	SMR= 1,09 95% CI 0,22-3,19 NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats significativité
Sathiakumar et al. [1996](136)	Cancer du système nerveux central	4917 travailleurs dans des usines de produits chimiques agricoles (Alabama et Louisiane, US)	Triazine	SMR	Etude rétrospective de mortalité	SMR=2,1 NS
Becher et al. [1996](12)	Cancer du cerveau	2479 travailleurs dans 4 usines de production d'herbicides phénoxy en Allemagne	Herbicides phénoxy 2,4,5-T 2,4,5-T esters Chlorophénols 2,4,5-TCP 2,5-DCP TCDD	SMR	Etude rétrospective de mortalité	NS

NS : non significatif

2,3,7,8 –Tétrachlorodibenzo –p -dioxine : TCDD (dioxine)

2,4 -D : acide 2,4 -dichlorophénoxyacétique (désherbant sélectif servant à détruire les herbes à feuilles larges dans les cultures, les céréales, sur le bord des routes)

MCPA : acide 4 –chloro –2 -méthylphénoxy acétique (herbicide)

2,4,5 -T : acide 2,4,5 -Trichlorophénoxy acétique (herbicide)

2,5 -DCP : 2,5 -Dichlorophénol

2,4,5 -TCP : 2,4,5 Trichlorophénol (intermédiaire de synthèse de 2,4,5-T)

2.4.4.(2) Cohortes de travailleurs applicateurs de pesticides

Blair et al. [1983] (15) ont décrit dans une cohorte de 3827 travailleurs possédant une licence pour l'application de pesticides en Floride durant la période 1965-1966 cinq cas de cancer du cerveau, sur certificats de décès, dont 3 gliomes, 1 neurofibrosarcome et 1 classé comme tumeur cérébrale maligne (SMR=2,0). Les activités exercées comprenaient le traitement des organismes parasitant le bois, l'extermination des termites, la dératisation, la destruction des insectes nuisibles à l'intérieur des habitations, la protection des pelouses, etc... Les pesticides utilisés étaient extrêmement divers, allant des organochlorés comme le chlordane, heptachlor, aldrin, dieldrin, DDT, lindane, toxaphène (employés principalement durant les années 1950 à 1960) aux organophosphatés comprenant malathion, diazinon, dichlorvos, carbamates (auxquels on recourut en particulier des années 1960 à 1970). L'IARC avait classé certains de ces pesticides, déjà dès la fin des années 1970, comme cancérogènes chez l'animal, tel le chlordane, l'heptachlor, le toxaphène, le lindane, le DDT et le dieldrin (tumeurs induites chez les rongeurs)(76)(78)(79). Malgré la constatation d'un excès de cancer du cerveau, les types histologiques retrouvés étaient cependant disparates et le nombre de cas trop petit pour réaliser une analyse statistique rapportée au nombre d'années effectuées par les individus dans l'activité d'applicateur de pesticides.

Cantor et Booze [1990] (27) n'ont pas observé de risque élevé de cancer du cerveau dans une cohorte de sujets spécialisés dans l'épandage aérien de pesticides (cohorte de 9677 applicateurs et 9727 instructeurs de vol enregistrée dans la période 1965-1979 : SMR=0,63 pour les applicateurs et 0,47 pour les instructeurs).

Pesatori et al. [1994] (120) ont noté un excès non significatif de mortalité par cancer du cerveau parmi une cohorte d'employés à la dératisation ou désinsectisation en Floride (SMR=2,2 ; 95% CI= 0,7-4,4).

Swaen et al. [1992] (148) ont eux-aussi relevé un excès non significatif de mortalité par cancer du cerveau dans une cohorte rétrospective de mortalité de 1341 applicateurs hollandais (SMR=3,18 95% CI 0,64-9,30) mais le nombre de décès ainsi comptabilisé était faible (3).

Mac Mahon et al. [1988] (103) dans un suivi d'une cohorte de 16.124 applicateurs de pesticides n'ont pas remarqué de SMR significativement élevé pour le cancer du cerveau.

Figa-Talamanca et al. [1993] (50) ont signalé une augmentation significative de mortalité par cancer du cerveau dans une cohorte italienne de 2310 agriculteurs licenciés pour l'application de pesticides. Le taux standard de mortalité par cancer du cerveau était significativement supérieur à 100 ($p<0,05$) lorsqu'il était comparé aussi bien aux taux de la population générale

provinciale qu'à ceux de la population générale nationale. Il faut mentionner que le cancer du cerveau était le seul site tumoral pour lequel il était constaté un excès significatif pour le ratio standard de mortalité (SMR). Cependant, cette étude a exclu un nombre important de sujets procédant à l'application de pesticides par défaut d'informations (environ 1000, soit 29% des personnes figurant dans les registres de l'inspection de l'agriculture de la région de Rome et ayant débuté leur activité dans les années 1973 à 1979 n'ont pas été pris en compte par manque de renseignements complets : nom, prénom date de naissance, adresse, date de péremption de la licence). Il n'y a pas eu de vérification histologique du diagnostic de tumeur alors que bien des cas intéressaient la classe d'âge de 65 ans et plus d'où une probabilité potentiellement non négligeable d'inclure des métastases intracérébrales secondaires à d'autres cancers primitifs. D'autre part aucune donnée n'était disponible sur les types ou les quantités d'insecticides employés. Ici encore cette étude se heurtait aux difficultés d'interprétation et aux manquements habituels liés à l'utilisation de certificats de décès (qualité des informations). Enfin la cohorte n'était pas assez large et la période de suivi était trop courte pour identifier avec suffisamment de puissance des cancers rares comme le cancer du cerveau et extrapoler une relation solide entre ce dernier et exposition aux pesticides.

Corrao et al. [1989] (39) ont conduit dans le Piémont Italien une enquête similaire dans une cohorte de 25.945 hommes admis à l'hôpital pour tumeur et possédant une licence les autorisant à utiliser des pesticides. Les auteurs ont mis en évidence une incidence plus élevée de cancers du système nerveux pour les groupes de sujets les plus âgés. Ils ont également trouvé un risque plus grand chez les sujets issus de villages pratiquant l'exploitation du bois, où l'usage d'insecticides organochlorés pour le traitement de ce produit était répandu dans les années 1970 (SIR=1,6 95% CI 0,5-3,8%). Pour l'ensemble de la cohorte cependant, les auteurs n'ont pas relevé d'augmentation significative de risque du cancer du cerveau. Les auteurs rappelaient toutefois que son degré pouvait être considéré comme sous-estimé puisqu'il n'y avait été tenu compte que des sujets possédant une licence pour les pesticides les plus toxiques au point de vue de leur dose létale moyenne et non de ceux dont l'exposition à d'autres pesticides ne nécessitait pas la délivrance d'une licence pour leur achat et leur utilisation.

Kross et al. [1996] (92) ont pour leur part mené une étude de cohorte chez les surintendants de terrains de golf aux Etats Unis, population susceptible d'être exposée aux phytosanitaires. Les pesticides généralement employés comprennent ici à la fois insecticides, herbicides et fongicides, bien que les premiers soient moins utilisés que les deux autres catégories. L'étude des certificats de décès de 1970 à 1992 a montré dans cette population un ratio standardisé de mortalité (PMR) de 234 (95% CI 121-454) donc augmenté pour le cancer du cerveau.

Wiklund et al. [1989] (161) ont recherché le risque de tumeur maligne dans une cohorte de

20.245 applicateurs de pesticides ayant obtenu leurs licences en Suède entre 1965 et 1976. Ils y ont trouvé un excès de risque bien que non significatif ($SIR=1,27$ 95 % CI 0,90-1,74) pour le cancer du système nerveux.

Fleming et al. [1999] (54) ont récemment publié une étude rétrospective de mortalité, visant à analyser la mortalité d'une cohorte d'applicateurs de pesticides en Floride comparée à celle de la mortalité de la population générale de cette région dans la période 1975 à 1993 et faisant état d'une augmentation de mortalité par cancer du cerveau mais non significative ($SMR=1,34$, 95% CI 0,84-2,03) chez les individus de sexe masculin ainsi exposés.

**Tableau XI Etudes de cohorte étudiant la relation entre exposition aux phytosanitaires
chez les travailleurs applicateurs de pesticides et le cancer du cerveau**

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Blair et al. [1983](15)	Cancer du cerveau, 3 gliomes, 1 neurofibrosarcome, 1 tumeur maligne cérébrale	3827 hommes de race blanche licenciés pour l'application de pesticides en Floride.	Traitements termiticides, traitements du bois, traitements insecticides des habitations, destruction des rongeurs, traitements des pelouses et ornementsations, fumigations	SMR=2	Etude rétrospective de mortalité	NS
Cantor et Booze [1990] (27)	Cancer du cerveau	Applicateurs de pesticides aériens et instructeurs de vol. 9677 applicateurs et 9727 instructeurs de vol enregistrés dans la période 1965-1979	pesticides	SMR=0,63 pour les applicateurs (95% CI 0,13-1,83) et 0,47 (95% CI 0,5-1,71) pour les instructeurs	Etude rétrospective de mortalité	NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Pesatori et al. [1994](120)	Cancer du cerveau	Employés à la désinsectisation ou dératisation	Pesticides Insecticides	SMR=2,2 ; 95% CI 0,7-4,4	Etude rétrospective de mortalité	NS
Swaen et al. [1992](148)	Cancer du cerveau	1341 employés licenciés pour l'application d'herbicides en Hollande avant 1980, suivis jusqu'en 1988	Herbicides	SMR=3,18 95% CI 0,64-9,30. 3 décès observés par cancer du cerveau	Etude rétrospective de mortalité	NS
Mac Mahon et al. [1988] (103)	Cancer du cerveau	16.124 applicateurs de pesticides	Pesticides insecticides (Chlordane heptachlor)	SMR	Etude rétrospective de mortalité	NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Figa-Talamanca et al. [1993](50)	Cancer du cerveau	Agriculteurs italiens licenciés dans la période 1973-1979 pour l'application de pesticides. 2310 individus vivant en milieu rural dans les environs de Rome, suivis jusqu'en 1988.	Pesticides	SMR= 260 (7 décès observés par cancer du cerveau, contre 2,6 attendus) quand comparaison aux taux de la population provinciale. SMR = 270 (7 décès observés contre 2,6 attendus) quand comparaison aux taux nationaux	Etude rétrospective de mortalité	Significatif

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Corrao et al [1989](39)	Cancer du cerveau	25.945 agriculteurs mâles habitant dans le Piémont du sud (Italie) possédant une licence entre 1970 et 1974 les autorisant à utiliser des pesticides.	Pesticides Herbicides phénoxy Insecticides organochlorés	SIR=1,6 95%CI 0,5-3,8 (sujets issus de villages pratiquant l'exploitation du bois)	Etude de registres (enquête sur l'incidence de cancers du cerveau dans une cohorte d'applicateurs de pesticides licenciés)	NS
Kross et al.[1996](92)	Cancer du cerveau	686 surintendants de terrains de golf aux Etats Unis décédés de 1970 à 1992.	Pesticides: Insecticides Herbicides Fongicides.	PMR=234 (95% CI 121-454)	Etude rétrospective de mortalité	significatif

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Wiklund et al. [1989](161)	Cancer du système nerveux	20.245 applicateurs licenciés de pesticides (licences obtenues entre 1965 et 1976)	Pesticides: herbicides (MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T,...), insecticides (DDT,...), fongicides.	SIR=1,27 (95 % CI 0,90-1,74)	Etude de registres (enquête sur l'incidence de cancers du cerveau dans une cohorte d'applicateurs de pesticides licenciés). Registre du cancer Suédois. Suivi de la date de licence jusqu'en 1982	NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Fleming et al. [1999](54)	Cancer du cerveau	Applicateurs de pesticides licenciés en Floride, suivis de 1975 à 1993. 37.072 applicateurs licenciés et 1874 décès enregistrés	Pesticides [insecticides, fongicides, rodenticides (dératisation)]	SMR = 1,34 (95% CI 0,84-2,03) sur l'ensemble de la cohorte d'applicateurs mâles (30.155 applicateurs mâles, 1776 décès, 22 décès par cancer du cerveau)	Etude rétrospective de mortalité	NS

NS : non significatif

SMR ratio standardisé de mortalité

PMR ratio proportionnel de mortalité

SIR ratio standardisé d'incidence

2,4-D : acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (désherbant sélectif servant à détruire les herbes à feuilles larges dans les cultures, les céréales, sur le bord des routes)

MCPA : acide 4-chloro-2-méthylphénoxy acétique (herbicide)

2,4,5-T : acide 2,4,5-Trichlorophénoxy acétique (herbicide)

DDT : 1,1,1-tichloro-2,2-bis(p-chlorophényl)ethane

Chlordane: insecticide

Heptachlor : insecticide

2.4.4.(3) Agriculteurs et travailleurs agricoles

Stubbs et al. [1984] (147) ont fait une étude rétrospective de mortalité en Californie sur les décès en 1978 et 1979 des propriétaires et des managers d'exploitations agricoles, ainsi que

des travailleurs agricoles. Ils ont relevé un excès significatif de décès par cancer du cerveau et du système nerveux central (PCMR=166, $p<0,01$) dans le groupe des hommes de race blanche propriétaires ou managers d'exploitation agricole.

Delzell et Grufferman [1985] (42) ont réalisé une enquête de même type chez les fermiers de la Caroline du Nord examinant la période allant de 1976 à 1978 : ils ont constaté un taux de mortalité élevé par cancer du cerveau dans une cohorte d'agriculteurs de "race non blanche" mais pas parmi les agriculteurs "de race blanche" (PMR=2,3 95% CI 1,0-5,3). Cependant le nombre de décès par cancer du cerveau ne représentait que 10 cas, ce qui rendait donc difficile toute interprétation.

Alavanja et al. [1988] (3) ont recherché les causes de mortalité au sein d'une cohorte d'agents gouvernementaux rattachés au Département américain de l'agriculture. Ces agents sont particulièrement chargés de dispenser des conseils et des informations techniques et pratiques aux agriculteurs ; de fait cette population est présente sur le terrain pendant une large partie de son activité et elle est exposée potentiellement aux agents présents dans l'environnement agricole (insecticides, herbicides, peintures, solvants, bétail infecté). Les auteurs ont analysé les données d'une cohorte de 1495 agents décédés entre 1970 et 1979 : ils ont observé un ratio proportionnel de mortalité élevé pour les tumeurs cérébrales (PMR= 2,08 95% CI 1,18-3,65). Cependant, une étude cas-témoin menée par la suite sur les cas de tumeurs cérébrales identifiés n'a retrouvé qu'un odd Ratio de 1,0 (95% CI 0,41-2,39) pour le cancer du cerveau. Néanmoins, le risque relatif était légèrement plus élevé parmi les agents ayant 15 ans ou plus d'années de service (OR=1,50, 6 cas).

Alavanja et al. [1989] (4) ont conduit une étude similaire portant sur des agents chargés de la protection des forêts et des sols du Département américain de l'agriculture : ici aussi un excès de risque non significatif pour le cancer cérébral (PMR = 1,7 95% CI 0,6-3,7) a été mis en évidence.

Rafnsson et Gunnarsdottir [1989] (125) ont investigué la mortalité de 5923 agriculteurs de sexe masculin en Islande de 1977 à 1984, et y ont noté une augmentation du risque de mortalité par cancer du cerveau, cependant non significative (SMR=1,23 pour l'ensemble de la cohorte, 95% CI 0,49-2,53).

Wigle et al. [1990] (160) se sont intéressés pour leur part à une cohorte de 73.538 agriculteurs canadiens exposés aux pesticides et herbicides mais n'ont pu conclure à un excès de mortalité par tumeur maligne du cerveau dans cette population (SMR=1,03, 95% CI=0,83-1,25).

Alberghini et al. [1991] (5), sur une cohorte de 4580 agriculteurs possédant des licences pour acheter et utiliser ces produits en Italie du Nord dans la période 1974 à 1987, ont découvert un excès de mortalité non significatif par cancer du cerveau (SMR=1,39 95% CI=0,69-2,46) mais devenant significatif dans le groupe des sujets âgés de 48 à 65 ans (SMR=4,09 95 % CI

1,65-8,43). Cependant le nombre de cas était peu élevé (11), et ces résultats ont été obtenus à travers de multiples tests statistiques avec quasiment aucun renseignement sur les expositions individuelles (certificats de décès) .

Morrison et al. [1992] (111) ont étudié une étude de cohorte (1971-1987) d'agriculteurs de sexe mâle canadiens comprenant 15.6242 agriculteurs identifiés à travers des données croisées de sources différentes (registre du cancer, registres agricoles, données de recensement de la population canadienne). Une association significative mais marginale a été remarquée entre risque de décès par glioblastome et l'augmentation de la consommation de fuel et d'huiles (RR=2,11, 95 % CI=0,89-5,01). Ils n'ont pas retenu d'association significative entre mortalité par cancer du cerveau et le nombre d'âres traités par des herbicides ou par des fertilisants. Un risque accru mais non significatif a cependant été relevé pour ceux traités par des insecticides. Aucun des tests à la recherche d'un effet dose-réponse n'était pourtant significatif et d'autre part, aucun lien consistant n'a été relevé entre différentes catégories histologiques de tumeurs cérébrales et les expositions aux différents agents cités plus haut.

Ronco et al. [1992] (130) ont trouvé des résultats contradictoires dans une cohorte d'agriculteurs du Danemark et d'Italie : en particulier le risque de survenue de cancer du cerveau était significativement réduit chez les agriculteurs italiens, mais non pour les agriculteurs danois (SIR autour de 1 pour la cohorte Danoise, MOR= 0,54 pour la cohorte italienne, $p < 0,05$), alors que les herbicides phénoxy ont été appliqués entre 1950 et 1970 par les agriculteurs eux même et sans protections individuelles en Italie et qu'à la même époque ils l'ont été par des professionnels en utilisant plus mais mieux protégés au Danemark.

En fait, un biais de diagnostic a pu affecter les résultats italiens basés sur la lecture des certificats de décès où la mortalité par cancer du cerveau a pu être sous-estimée par manque d'aides diagnostiques spécialisées.

Littorin et al. [1993] (95) ont procédé à l'examen de la mortalité concernant dans une cohorte de 2370 maraîchers et agriculteurs exploitant des vergers en Suède et ont observé une élévation de risque pour les tumeurs cérébrales (SMR= 1,5 95% CI 0,8-2,7). Les individus étaient exposés à la plupart des produits phytosanitaires (pesticides, herbicides, fongicides en usage dans l'horticulture de 1920 à 1980). Une analyse par sous-groupes de classes d'âge a montré un excès de tumeurs du cerveau chez les travailleurs jeunes et d'âge moyen inférieur à 60 ans (11 cas, SMR=3,2 95% CI =1,6-5,7) avec un chiffre significatif pour le méningiome (4 cas, SMR=6,8), ce qui est contradictoire avec ce que l'on connaît de la survenue de ce type de tumeurs à priori dues à des facteurs exogènes, dont l'effet se manifesterait en principe parmi des sujets d'un certain âge (temps biologique de développement tumoral et effet de l'exposition cumulée à un agent délétère).

Firth et al. [1996] (53) ont rapporté une augmentation discrète du risque de lésions néoplasiques du cerveau dans une cohorte d'agriculteurs néo-zélandais, en reprenant l'incidence du cancer par profession chez les hommes durant la période 1972-1984 : le ratio standardisé d'incidence y était de 1,4 (95 % CI 1,1-1,7).

Cerhan et al. [1998] (29) ont analysé les décès par cancer à l'intérieur d'une cohorte d'agriculteurs de l'Iowa (Etats Unis) dans les années 1987 à 1993 et comparé ces résultats à ceux obtenus dans une précédente étude concernant les années 1971 à 1986. Ils ont examiné les causes mort indiquées sur 88.090 certificats de décès pour des hommes "de race blanche" âgés de 20 ans et plus et ont relevé un risque élevé pour le cancer du cerveau (PMR=1,10, CI = 0,92-1,32) pour les agriculteurs de cet état, confirmant la tendance de nombreuses études de cohortes précédentes, qui suggéraient que leurs résultats n'étaient pas dus uniquement à la chance.

**Tableau XII Etudes de cohorte étudiant la relation entre exposition aux phytosanitaires
chez les agriculteurs et travailleurs agricoles et le cancer du cerveau**

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Delzell et Grufferman [1985] (42)	Cancer du cerveau	Cohorte de 9.245 hommes blancs et 3.508 non blancs de Caroline du Nord, agriculteurs, décédés dans la période 1976-1978	Pesticides Herbicides	PMR	Etude rétrospective de mortalité	PMR=2,3 (95 %CI 1,0-5,3) chez les agriculteurs de "race non blanche" (10 décès). Significatif
Morrison et al. [1992] (111)	Glioblastomes. 228 décès par cancer du cerveau. 210 cancers du cerveau confirmés histologiquement (glioblastomes, astrocytomes, autres et inconnus)	155.547 agriculteurs mâles Canadiens (provinces d'Alberta, Saskatchewan, Manitoba), suivis de 1971 à 1987	Herbicides Insecticides	RR	Etude rétrospective de mortalité. Certificats de décès. Registre du cancer	Augmentation du risque de cancer du cerveau en fonction des dépenses en carburant et pétroles par les exploitations agricoles, et augmentation du risque en fonction des âcres de terrains traités par les insecticides

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Ronco et al [1992] (130)	Cancer du cerveau et du système nerveux	Cohorte d'agriculteurs Danois âgés de 15 à 74 ans. Incidence du cancer suivie de 1970 à 1980. Cohorte d'agriculteurs Italiens âgés de 18 à 74 ans. Mortalité suivie de 1981 à 1982	Herbicides phénoxy	SIR (cohorte danoise) MOR (cohorte italienne)	Certificats de décès croisés avec des données de recensement de 1981 (Italie). Données de registre du cancer croisées avec des données de recensement de 1970 (Danemark).	Italie : MOR=0,54 significatif mais non élevé Danemark : SIR≈1 NS
Alberghini et al. [1991] (5)	Cancer du cerveau	4580 agriculteurs mâles italiens licenciés pour acheter et utiliser des pesticides en Italie du Nord, suivis de 1974 à 1987	pesticides	SMR	Etude historique de mortalité	11 décès par cancer du cerveau SMR=1,69 par rapport à la population nationale. SMR=1,39 par rapport à la population régionale. Excès NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Littorin et al. [1993] (95)	Tumeurs du cerveau méningiomes	2370 maraîchers et agriculteurs exploitant des vergers en Suède	Fongicides Insecticides Herbicides	SMR	Etude rétrospective de mortalité. Registre du cancer	SMR= 1,5 (95% CI 0,8-2,7) Excès pour le groupe d'âge <60ans (11 cas, SMR=3,2), comprenant un excès significatif pour le méningiome (4 cas, SMR=6,8)
Alavanja et al. [1988] (3)	Cancer du cerveau	cohorte d'agents gouvernementaux rattachés au Département américain de l'agriculture 1495 agents décédés dans la période 1970-1979	Insecticides Herbicides	PMR	Etude rétrospective de mortalité	PMR= 2,08 (95%CI 1,18-3,65) Excès NS
Alavanja et al. [1989] (4)	Cancer du cerveau	agents chargés de la protection des forêts et des sols du Département américain de l'agriculture décédés dans la période 1970-1979		PMR	étude	PMR = 1,7 (95% CI 0,6-3,7) Excès NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Wigle et al. [1990] (160)	Cancer du cerveau	73.538 agriculteurs mâles au Canada (décès dans la période 1971-1985)	Pesticides Herbicides	SMR	Etude rétrospective de mortalité	SMR=1,03 95% CI=0,83-1,25 NS
Stubbs et al. [1984] (147)	Cancer du cerveau et système nerveux central	Cohorte de propriétaires ou managers d'exploitations agricoles et cohorte de travailleurs agricoles. 13.871 décès examinés en 1978 et 1979 (Californie, US)	pesticides	PMR PCMR	Etude rétrospective de mortalité	PCMR=166 ($p<0,01$), 26 décès observés (15,6 attendus) pour le cancer du cerveau et d'autres sites du système nerveux central dans le groupe des hommes "blanc" propriétaires ou managers d'exploitation agricole Excès significatif
Cerhan et al. [1998](29)	Cancer du cerveau	Cohorte de 88.090 agriculteurs de l'Iowa (Etats Unis). Suivi de 1987 à 1993.	Herbicides Insecticides Fongicides	PMR	Etude rétrospective de mortalité	PMR = 1,10 (95% CI 0,92-1,32) NS
Firth et al. [1996] (53)	Cancer du cerveau	Analyse par groupes professionnels de la population adulte mâle néo-zélandaise. Suivi de la population d'agriculteurs dans la période 1972-1984	Pesticides	SIR	Etude d'incidence (registre)	SIR = 1,4 (95 % CI 1,1-1,7) NS

Référence	Type de tumeur	Constitution de la cohorte	Type d'exposition	Type de comparaison	Type de cohorte	Résultats Significativité
Rafnsson et Gunnarsdottir [1989](125)	Cancer du cerveau	5923 agriculteurs mâles islandais suivis de 1997 à 1984.	Pesticides	SMR	Etude rétrospective de mortalité	SMR = 1,23 (95% CI 0,49-2,53) NS

NS non significatif

PMR ratio proportionnel de mortalité

SIR ratio standardisé d'incidence

MOR odd ratio de mortalité

SMR ratio standardisé de mortalité

PCMR ratio proportionnel de mortalité par cancer

2.5- Méta Analyses

Trois méta analyses qui se rapportent aux tumeurs cérébrales malignes d'origine professionnelle peuvent être dégagées de la littérature internationale, en particulier dans le domaine de l'agriculture.

Ce sont celles de Saracci et al. [1997] (135), Blair et al. [1992] (18) ainsi que celle de Sadik et al. [1998] (132).

Dans leur article « Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophénol », Sarraci et al. [1997] (135) se sont penchés plus spécialement sur les publications faisant état du risque accru de cancer, notamment de sarcomes et de lymphomes non Hodgkiniens chez les travailleurs qui font usage d'herbicides dont ceux contaminés par les TCDD (dioxines). Cet article présente de fait une analyse détaillée de la mortalité dans une large cohorte internationale de sujets (registre international des travailleurs exposés aux herbicides phénoxy et aux contaminants qu'ils contiennent mis sur pied par l'IARC et le NIOSHS américain) soit 21.863 individus qui ont été soumis à l'effets des herbicides phénoxy (recueil basé sur les informations fournies par les dossiers individuels quant aux activités effectivement exercées, et sur des questionnaires d'exposition réalisés par les compagnies). Ces personnes étaient réparties dans 36 cohortes et employés à la production ou à l'épandage

dans 12 pays. Malgré des résultats indiquant que l'exposition aux herbicides contaminés avec des TCDD augmentait légèrement le risque de cancer « tout venant » et celui de certaines tumeurs spécifiques (sarcomes, lymphomes non-Hodgkiniens, cancers des voies respiratoires,...), et ce à l'intérieur de plusieurs cohortes dans plusieurs pays différents, Sarracci et al. (135) ne trouvent rien de significatif pour les tumeurs cérébrales malignes.

En effet, ils ont recensé respectivement parmi les employés exposés aux TCDD et ceux qui le sont aux herbicides phénoxy ou au chlorophénol des ratio standardisés de mortalité (SMR) de 0.63 et 0.69 non significatifs et de 0.81, également non significatif, dans le groupe non-exposé aux TCDD.

Blair et al. [1992] (18) ont quant à eux répertorié dans une méta analyse incluant des études intéressant plusieurs régions des Etats Unis et plusieurs autres pays les cas observés et attendus pour des cancers spécifiques, ainsi que la mortalité totale et les maladies cardio-vasculaires chez les agriculteurs. Si Blair et al. constataient un risque relatif favorable en ce qui concerne les cancers du poumon, de l'œsophage, des reins ainsi que les maladies cardio-vasculaires (prévalence relativement peu élevée du tabagisme chez les agriculteurs), en revanche ils relevaient un risque significativement élevé par rapport à la population générale pour les leucémies, les myélomes, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, le cancer des lèvres, de la prostate et de l'estomac. Ils constataient de même une mortalité augmentée par lymphome non-Hodgkinien et par tumeur cérébrale bien que le risque relatif ne soit pas ici significatif. Le fait que l'on retrouve un excès de certaines tumeurs chez les agriculteurs, et au contraire un risque peu élevé vis-à-vis des cancers et des pathologies les plus courants dans la population générale (notamment des pathologies cardio-vasculaires et des cancers liés au tabac) suggérerait le rôle de certaines expositions professionnelles particulières à l'agriculture sur la survenue de ces affections.

Blair et al. remarquent que le risque relatif d'apparition de certaines tumeurs chez les agriculteurs n'est pas le plus souvent largement significatif (myélomes, lymphomes non-Hodgkiniens, mélanomes, tumeurs cérébrales malignes). En effet, pour ces dernières, Blair et al. relèvent parmi 18 études un risque relatif global de 1.05 seulement. Ils retiennent comme hypothèse pour expliquer cette particularité le fait que les activités réelles des agriculteurs dans ces études n'y soient pas détaillées et donc le fait qu'il y soit regroupé des travailleurs n'ayant pas les mêmes expositions professionnelles, ce qui produit un effet de « dilution » du risque estimé.

Blair et al. proposaient ainsi pour éliminer ce biais de focaliser les études futures faites chez les agriculteurs sur *chaque risque carcinologique provenant d'expositions spécifiques*, telle l'exposition aux *pesticides*, aux *fertilisants*, aux *carburants*, aux *gaz d'échappement*, aux

solvants, aux ultraviolets, ainsi qu'aux virus zoophiles, poussières organiques et inorganiques. Seules de telles études pourraient fournir une indication concernant l'augmentation de l'incidence de certaines tumeurs.

Blair et al. ont d'autre part rappelé qu'il était évoqué à plusieurs reprises de fortes présomptions de lien entre l'utilisation de certains agents industriels et la constatation de cancers spécifiques, en particulier l'exposition aux insecticides et la survenue de tumeurs cérébrales (Musicco et al. [1988] (114)).

En conclusion, Blair et al. montrent qu'en dépit d'un risque peu élevé par rapport à la population générale pour la majorité des causes de décès, les agriculteurs tendent à en présenter un pour certains cancers, notamment le cancer des lèvres, le cancer du cerveau, le mélanome, les cancers du système hématopoïétique. Mais des limites d'interprétation tiennent cependant à la provenance de résultats d'études qui diffèrent au regard de la période de temps couverte, du type d'agriculture pratiqué, des caractéristiques socio-démographiques entre les populations surveillées, ce qui introduit un biais dans l'estimation du risque.

Sadik et al. ont enfin effectué en 1998 (132) une méta analyse sur les tumeurs cérébrales dans l'agriculture de manière à confirmer ou infirmer les résultats de Blair et al. (18) en terme d'augmentation du risque dans cette branche d'activité.

Cette méta analyse différait de celle de Blair et al. car elle portait sur des enquêtes publiées entre 1992 et 1996.

Un total de 33 d'entre elles a été retenu dont cinq faisaient mention d'un risque relatif minoré entre tumeur cérébrale et agriculture (risque relatif entre 0,33 et 0,98 pour des inclusions allant de 8 à 314 cas), et trois d'une absence de liaison. Vingt-cinq au contraire trouvaient une relation positive. Le risque relatif dans les études positives comportant de 3 à 780 cas se situait dans une fourchette de 1.03 à 6.5. Dans les 33 travaux de recherche envisagés, 18 étaient basés sur l'examen de certificats de décès, 3 sur celui de registres du cancer, 12 sur des questionnaires.

Cinq études indiquaient un risque relatif minoré :

1- Dans celle de **Dean G [1994]** (41) "*Deaths in Ireland between 1971 and 1987*" portant sur des certificats de décès enregistrés entre 1971 et 1987 par le « Central of statistical office of Ireland ». Il a été analysé la mortalité par tumeurs malignes du cerveau et cancers hématopoïétiques par groupe socio-économiques, comparée au chiffre attendu dans la population générale. Si les morts rapportés à des tumeurs cérébrales primitives ont augmenté dans la période en référence dans tous les groupes socio-économiques, il n'a pas été trouvé d'augmentation du nombre de cas chez les fermiers. Une petite augmentation a par contre été constatée chez les autres travailleurs agricoles et les pêcheurs. Il n'a pas été relevé d'effet

protecteur (RR=0.91).

2- Dans celle de **Forastière et al. [1993]** (58) ("*Deaths in Italy between 1980 and 1986*") : réalisée à partir de l'analyse de registres de décès (registres de pensions des fermiers) en Italie entre 1980 et 1986 et portant sur des hommes âgés de 35 à 80 ans, le risque relatif observé était de 0,67 pour une petite série de 10 décès par cancer du cerveau. Il n'était pas décrit d'effet protecteur .

3- celle de **Kristensen et al. [1996]** (90) ("*Incidence and risks factors of cancer among men and women, in Norwegian Agriculture*") s'attache à l'examen de l'incidence du cancer chez les agriculteurs norvégiens nés entre 1925 et 1971 et concerne une cohorte établie grâce à leur recensement effectué entre 1969 et 1989 et aux renseignements fournis par le registre central de population qui ont permis d'identifier les fermiers et leurs épouses. Un état de leurs activités servait d'indicateur d'exposition. Le nombre de tumeurs malignes comptabilisé entre 1969 et 1991 était consigné dans le registre des cancers. La cohorte ainsi constituée était comparée à la population rurale de l'ensemble du pays. Pour 122 cas de cancer du cerveau reconnus, le risque relatif était de 0,91. Il n'a pas été rapporté d'effet protecteur particulier.

4- **Ronco et al. [1992]** (130) ("*Cancer Risk among Danish and Italian Farmers*") ont dégagé deux cohortes :

- l'une issue du registre des cancers professionnels danois (fermiers des deux sexes de 15 à 74 ans) et d'une étude suivant l'incidence du cancer pendant 10 ans dans une population recensée en 1970. Le travail effectué a été codé selon la nomenclature danoise. Les tumeurs ont été authentifiées par lien entre le recensement de la population Danoise de 1970 et le registre du cancer.
- l'autre faite de fermiers italiens des deux sexes âgés de 18 à 74 ans identifiés par un recensement de 1981, la mortalité étant étudiée pendant 6 mois. L'intitulé de la profession a été noté suivant la nomenclature italienne. Les décès par cancers dans cette cohorte italienne ont été collectés à l'aide des certificats de décès et les données du recensement de 1981.

5- **Fincham et al. [1992]** (51) ("*Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta*") ont trouvé un risque relatif de 0,33 pour le cancer du cerveau chez les fermiers d'une province canadienne suivis de 1983 à 1989, mais l'étude relevait 8 cas seulement pour cette affection.

Sadik et al. ont confirmé l'association positive entre tumeur cérébrale et agriculture dans leur méta analyse, et ce conformément aux résultats obtenus par Blair [1992] (18) : ils font en effet le constat d'une prépondérance de résultats positifs au sein de leurs études, en particulier de celles supportant le plus grand nombre de sujets.

Ils ont d'autre part remarqué qu'il n'existe pas de lien entre un risque relatif plus ou moins élevé et les dates des plus récentes publications.

Les auteurs ont cependant relevé une certaine hétérogénéité dans les études incluses dans leur méta analyse, ce qui les a conduit à mener des méta analyses séparées, et qui portaient sur un groupe homogène d'enquêtes aux méthodologies et matériels comparables en application des recommandations de Blair émises en 1995 ; ainsi, une méta analyse a été conduite à part, portant sur des données de certificats de décès. L'association positive obtenue de cette façon n'était pas significative, mais il existe évidemment des problèmes majeurs avec les études utilisant les certificats de décès puisque la qualité du recueil de l'activité professionnelle est souvent sujette à caution. L'insuffisance d'informations sur les tâches accomplies peut évidemment influencer sur l'importance du risque. D'autre part, le cerveau est un site préférentiel de métastases pour de nombreux cancers primitifs et beaucoup de certificats ne font pas la distinction. Ils ont donc conduit d'autres méta analyses afin d'obtenir une homogénéité dans les groupes soumis à examen (niveaux socio-démographiques, activités, ...), en se limitant en particulier aux études provenant des Etats Unis, tendant de ce fait à réduire les biais dus à des pratiques agricoles différentes. La méta analyse de 6 enquêtes faites aux Etats Unis trouvait un risque relatif de 1.25, ce qui était plus élevé que l'estimation moyenne habituellement décrite dans ce pays. Le travail de Sadik et al. tenait compte d'un large nombre d'agriculteurs vivant dans la même région géographique et ayant des pratiques agricoles similaires. Le risque relatif augmenté ainsi mis en évidence suggère donc que l'agriculture, dans ces régions, est un facteur de risque pour la survenue de tumeurs cérébrales.

Ces résultats corroborent ceux de Blair et al. [1993] (14) : il existe un excès de tumeurs cérébrales, notamment dans le centre des Etats Unis faisant penser que l'introduction de produits agricoles modernes (pesticides, fertilisants...) dans les années 1960 pouvait être à l'origine de ce phénomène.

Mais en fait de nombreuses causes peuvent l'expliquer: Sadik et al. remettent en mémoire les hypothèses déjà émises dont les plus courantes sont les facteurs génétiques, les infections virales, les traumatismes physiques, les champs électromagnétiques, les radiations naturelles non ionisantes, et surtout le contact professionnel avec les pesticides, les fertilisants, les gaz d'échappements (diesels) et l'exposition biologique aux virus animaux. Sont plus particulièrement suspectés parmi les pesticides la présence de composés alkyl urées, précurseurs de composés nitroso- aminés (N-nitroso urée). Ainsi, des études (Musicco et al.

[1982] (113)) ont démontré un risque de tumeur cérébrale maligne plus élevé chez les agriculteurs qui ont travaillé après 1960, quand les organophosphorés et organochlorés ont été largement incorporés dans les herbicides et les fertilisants synthétiques. Musicco et al. [1988] (114) insistaient en particulier sur la présence de composés alkyl urée dans des herbicides et fongicides utilisés en Italie.

Coggon et al. [1986] (36) ont relaté un excès de tumeurs cérébrales chez les travailleurs exposés aux herbicides MCPA et autres herbicides phénoxy. Shaver et Tong [1991] (140) ont attiré l'attention sur les fertilisants qui comprennent des composés azotés, susceptibles d'être biosynthétisés en nitrosamines potentiellement cancérigènes. Enfin, Blair et Zahm [1991] (16) ont rappelé que les gaz d'échappement de diesels de tracteurs (provenant en particulier de moteurs mal réglés) sont une source de dégagement d'amines aromatiques polycycliques (benzo(a)pyrene) également cancérigènes. De même Morrison et al. [1992] (111) ont décrit une association discrète entre survenue de glioblastomes et augmentation de consommation en huile et carburants par les agriculteurs.

Sadik et al. précisent cependant dans leur méta analyse que la limite principale à l'interprétation de ces études reste le manque de détails, comme Blair le disait, sur les expositions réelles des agriculteurs, nombre d'enquêtes étant basées sur la dénomination déclarée de l'emploi de l'agriculteur, avec pour conséquence une probable sous-estimation du risque de tumeur cérébrale.

Un autre obstacle réside dans une mauvaise classification de ladite exposition : en particulier, il peut exister des résultats faussement négatifs lorsque ceux-ci portent sur de larges catégories de substances chimiques, alors que seule une petite quantité d'entre elles est réellement cancérigène.

Par ailleurs du fait que beaucoup d'études incluent un nombre peu important de cas, la possibilité statistique d'ajuster par rapport à l'âge et par rapport à d'autres facteurs de confusion est réduite. Une évaluation véritable dose-réponse en fonction de l'exercice professionnel est également restreinte.

Enfin dans le cas particulier d'enquêtes cas-témoins concernant l'agriculture, il existe une éventuelle sous-estimation de l'exposition du groupe contrôle, une contamination des sources d'eau potable par les nitrates dans l'environnement immédiat (Hallenberg [1987] (65)), une contamination plus grande des puits privés comparativement au système d'adduction d'eau publique (Blair et Zahm [1995] (17)) pouvant être inopinée.

En résumé, Sadik et al. concluent comme Blair et al. à un risque relatif sensiblement plus élevé chez les agriculteurs de développer une tumeur cérébrale maligne par rapport à la population générale et d'autre part à la difficulté de disposer de données correctes sur

l'exposition à des agents cancérogènes, ce qui est un des empêchements majeurs pour pouvoir se prononcer sans ambiguïté sur le risque de développer une tumeur cérébrale. Une des pistes privilégiée pour les auteurs était de déterminer le rôle des pesticides ainsi que celui de micro-organismes infectieux (malgré, comme ils le soulignent le fait qu'il y ait peu d'évidence épidémiologique d'une action oncogénique de virus animaux chez l'homme) comme facteurs de risque de tumeurs cérébrales, ce qui leur semblait un élément à définir dans des études ultérieures.

2.6- Conclusions sur les liens entre tumeurs cérébrales primitives et phytosanitaires

De ce qui précède, les résultats des différentes études peuvent sembler contradictoires, en particulier pour les cohortes de travailleurs exposés aux phytosanitaires lors de leur production, de leur conditionnement ou leur utilisation. Cependant, au vu des nombreux travaux réalisés ou des méta analyses les plus récentes, il ressort un risque plus significatif de survenue de tumeurs cérébrales primitives malignes (TCPM) chez les agriculteurs. Il semble cependant difficile de tirer des conclusions définitives sur une relation de cause à effet car ils peuvent être exposés à de nombreux autres cancérogènes dont les solvants, les gaz d'échappement, etc.... Cette constatation souligne l'intérêt de conduire des études ultérieures s'intéressant aux différentes expositions potentielles à ces facteurs dit « confondants » : fortement suspectés d'être eux-mêmes à l'origine de l'apparition de TCPM chez l'adulte, ils sont ainsi dénommés car ils sont évidemment susceptibles de biaiser la force de relation qui pourrait être établie entre TCPM et exposition aux phytosanitaires.

Ceci permet de rappeler que l'étude cas-témoins réalisée en Lorraine depuis maintenant fin 1997, et dont un des premiers objectifs est de rechercher un lien entre phytosanitaires et TCPM, suit les recommandations de la littérature internationale en prenant en compte dans l'analyse des expositions professionnelle celle aux facteurs confondants représentés par les CEM, les solvants et les nitrosamines.

3- Solvants et tumeurs cérébrales

Les solvants sont des substances le plus souvent issues de dérivés pétrochimiques, ce qui est le cas en particulier des solvants dits organiques. Ils sont largement utilisés dans l'industrie pour extraire, dissoudre ou suspendre des composés insolubles dans l'eau ainsi que pour diluer

d'autres substances afin d'en rendre leur application plus aisée. Les solvants organiques sont des composés chimiques ou des mélanges liquides entre 0° et 250°C environ, volatils et relativement inertes chimiquement. Leur structure comporte des éléments carbonés, les solvants aliphatiques étant constitués de chaînes de carbone alors que les solvants aromatiques contiennent des atomes de carbones arrangés en anneaux. L'utilisation de solvants organiques a augmenté au fil des années mais l'exposition des travailleurs ne lui est pas forcément corrélé : en effet le choix des solvants peut varier au cours du temps pour des tâches particulières et surtout les mesures d'hygiène industrielles peuvent réduire les niveaux de nuisance. Ainsi, on estime qu'au Danemark l'exposition au styrène dans l'environnement de travail dans les années 1955-1970 était quatre fois supérieure à celle des années 1981-1988 (Jensen et al. [1990] (80)). Les solvants organiques pris séparément les uns par rapport aux autres ont été largement étudiés du point de vue de l'induction de cancer chez l'animal. En revanche peu d'informations sont disponibles sur la cancérogénécité des mélanges de solvants (Lynge et al. [1997] (99)).

Parmi les composés aliphatiques chlorés, l'IARC a cependant répertorié plusieurs substances comme étant cancérogènes « avec suffisamment d'évidence chez l'animal », tels le trichloréthylène, le tétrachloroéthylène, le tétrachlorométhane, le dichlorométhane ou le trichlorométhane.(75) (77). De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont mis en évidence des liens pour certains solvants avec les tumeurs hépatiques, les lymphomes non-Hodgkiniens, les cancers hématopoïétiques et les myélomes multiples. Certaines, comme nous le verrons, font part d'une relation souvent marginale entre l'utilisation des solvants et la survenue de tumeur cérébrale maligne. Dans ce cadre, il nous faut apporter quelques précisions sur les peintures dans lesquelles la formulation, en particulier dans celle des solvants, est très variée ; la toxicité en est donc potentiellement différente. En second lieu, nous aborderons le problème des solvants que contiennent parfois les phytosanitaires et qui donc sont susceptibles d'y ajouter leur propre toxicité. Enfin nous ferons le point sur les études épidémiologiques de la littérature internationale ayant reconnu une liaison entre contact avec les solvants et tumeur cérébrale.

3.1- Solvants et peintures

Deux grandes distinctions entre les peintures peuvent être établies : d'une part les peintures classiques dites peintures en phase solvants, composées de résines, de fortes quantités de solvants organiques pour la mise en solution (ou en dispersion) des liants qui la constituent, de pigments, de charges, et d'additifs et d'autre part les peintures en phase aqueuses où l'eau

remplace les solvants organiques, mais cependant où en persiste une certaine quantité, en général des alcools et des dérivés des éthers de glycol.

- **Peintures en phase solvant :**

Quatre familles de produits chimiques y sont représentés :

- **Les hydrocarbures**

- **Hydrocarbures aromatiques monocycliques**, en particulier *toluène*, *xylènes*, *triméthylbenzènes*, *éthylbenzènes* : le *benzène* en concentration supérieure à 1% est interdit dans les mélanges de solvants ou les diluants de peintures à cause de sa toxicité élevée, notamment vis à vis des organes sanguiniformateurs ; cependant des traces inférieures à 1 % peuvent être trouvées dans les toluènes et xylènes techniques, de même que dans le white-spirit. Heinemann et al. [1995] (71) ont relevé une augmentation du risque de cancer du cerveau dans une étude de registre prenant en compte la probabilité d'exposition au benzène et son intensité. Cependant il n'existe pas d'autre publication qui ait mentionné un tel lien et ces auteurs ont d'ailleurs reconnu qu'il pouvait être dû à un biais de confusion avec l'exposition à d'autres solvants au contact desquels l'excès de risque était de même amplitude.

La toxicité chronique des *éthylbenzènes* chez le rat consiste en des désordres hépato-rénaux mineurs, sans modification notable de la moelle osseuse.

Les *triméthylbenzènes* peuvent entraîner des pathologies respiratoires (bronchite asthmatiforme), neurologiques (fatigue, céphalées, vertiges, somnolence) et hématologiques (thrombopénie avec hématomes et épistaxis).

Aucune étude ne mentionne de lien entre ces solvants et les TCPM.

Le *toluène* ne possède semble-t-il pas la toxicité hématologique du benzène. De même que pour le benzène, un lien avec la survenue de TCPM a été suspecté dans certaines études épidémiologiques (Carpenter et al. [1988] (28), Rodvall et al. [1996] (128)).

Les *xylènes* provoquent à l'occasion d'expositions répétées, une irritabilité, une asthénie, une anorexie et des céphalées. Toutefois, parmi les observations où il est relevé un risque de cancer du cerveau associé à la manipulation d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, et qui seront plus largement développées dans le chapitre "études épidémiologiques" consacré aux solvants, citons celle de Rodvall et al. [1996] (128) où il est signalé un risque relatif augmenté chez ceux faisant usage de benzène, de toluène et de xylènes. De même, Spirtas et al [1991] (145) ont remarqué un risque élevé avec

l'utilisation de xylène, Carpenter et al [1988] (28) un excès non significatif de cancers du cerveau dans l'évaluation de la toxicité de 26 produits chimiques différents dont le toluène et le xylène à propos desquels Antilla et al. [1998] (7) n'ont quant à eux pas fait de liaison avec ce type de pathologie.

- **Les solvants pétroliers (white-spirit, solvants naphta, kérosène), mélanges d'hydrocarbures paraffiniques, benzéniques, naphténiques** sont la cause de manifestations centrales fréquentes, à type de céphalées, de vertiges, voire d'un état narcotique lors de l'inhalation de doses importantes, mais aucun rapport avec les TCPM n'a été évoqué dans la littérature.
- Il en est de même pour **l'essence de térébenthine** (mélange contenant des hydrocarbures terpéniques ou hydrocarbures cycliques insaturés, provenant de la distillation des oléorésines de conifères et /ou du bois résineux lui même).
- **Les hydrocarbures aromatiques chlorés : monochlorobenzène-MCB-, 1,2 dichlorobenzène ou o-DCB, trichloroéthylène.** Ce sont des intermédiaires de synthèse parfois employés comme solvants. Le **monochlorobenzène**, par inhalation répétée de vapeurs, est responsable de signes d'irritation muqueuse et de troubles neurologiques (céphalées, vertiges, somnolence). L'atteinte neurologique centrale peut constituer un psychosyndrome organique ne régressant parfois qu'incomplètement après arrêt de l'exposition. Il n'existe pas d'étude de cancérogenèse publiée sur cette substance.
- Le **1,2 dichlorobenzène** est modérément irritant pour la peau mais les études sont peu nombreuses quant aux effets caractéristiques du produit. Des cas de leucémies ont été rapportés chez des sujets exposés de manière chronique à des solvants contenant de l'o-DCB mais ces données n'ont pas été confirmées par des études ultérieures et sont insuffisantes pour conclure à un risque potentiel cancérogène chez l'homme (classement 2B du CIRC -voir **annexe 6**).

Pour le **trichloroéthylène** l'intoxication chronique se caractérise par des signes neurologiques centraux et périphériques, associés à des perturbations des tests neuropsychiques, faisant craindre à long terme l'apparition d'un psychosyndrome organique aux solvants. Des anomalies sanguines ont été décrites (thrombocytémie, anémie, modification des sous populations lymphocytaires). C'est un produit mutagène mais la positivité des tests pourrait être due à la présence d'impuretés ou de stabilisants. Les études cas-témoins concernent plutôt l'exposition aux solvants qu'au trichloroéthylène seul et montrent un excès de risque de cancer du foie, des tissus hématopoïétiques et du côlon. Il est classé dans le groupe 2A du CIRC (voir **annexe 6**). Rodvall et

al. [1996] (128) font état d'un enquête cas-témoins (portant sur 192 cas âgés de 25 à 74 ans) d'une augmentation du risque d'apparition de tumeur maligne cérébrale chez des personnes exposées au benzène, trichloréthylène et xylène, sans toutefois individualiser la responsabilité d'un solvant en particulier.

- Les **hydrocarbures nitrés** : pour ce qui est du **nitrométhane** d'une part, il existe peu de données sur la toxicité de cette substance en dehors d'une légère irritation cutanée par contact répété (fiche toxicologique INRS n°210, 1999). D'autre part, les effets du **2-nitropopane** se traduisent par des céphalées, des difficultés de coordination et des troubles digestifs (anorexie, nausées), une irritation cutanée et muqueuse étant possible (fiche toxicologique INRS n°199, 1987). Aucune publication ne fait référence entre exposition à ces solvants et la survenue de TCPM.

○ Les **alcools**

- **Alcool méthylique ou méthanol** : il s'agit d'un solvant responsable de troubles de la vision (les organes cibles sont le nerf optique et la rétine) et des céphalées. Les seules informations disponibles concernant la toxicité à long terme sont d'ordre expérimental. Le méthanol n'est pas génotoxique in vivo (INRS, Fiche Toxicologique n°5, 1997);
- **Alcool éthylique, isopropylique** : les études réalisées dans des établissements fabriquant du 2-propanol à partir du propylène par un procédé "acide fort" ont montré chez les travailleurs exposés un excès de risque de cancer des sinus et peut être du larynx, mais d'autres facteurs que le produit lui même ont été suspectés;
- **Alcool n-butylique, isobutylique, éthyl-2-hexylique, isodécylique, isononylique, benzylique, hexylèneglycol**: il n'existe pas dans la littérature de lien particulier entre eux et TCPM.
- **Ethers-alcools** : parmi eux citons :
Le Méthylglycol qui est un de lésions rénales, pulmonaires et sanguines, le **butylglycol** pour lequel deux cas de leucémies aiguës ont été rapportées chez des femmes exposées à du 2-butoxyéthanol dans un poste d'impression sérigraphique sans qu'une analyse ne révèle la présence de benzène (Cicocella [1992] (32).

○ **Esters** :

- **L'acétate d'éthyle** : à l'exception d'effets irritants sur les muqueuses, il ne semble pas devoir entraîner de manipulations chroniques mais il existe peu de données sur la toxicité (INRS Fiche Toxicologique n°18, 1997);

- Aucun phénomène général n'a été décrit lors de l'exposition chronique à l'*acétate d'isopropyles* pris isolément (INRS Fiche Toxicologique n°107, 1998);
- Pour ce qui est de l'*acétate de butyle, d'isobutyle*, il n'a jamais été possible en cas de contacts répétés, d'évaluer leur part relative de responsabilité, puisque toujours employés avec d'autres solvants, dans la survenue de signes d'atteinte du système nerveux central, tel que céphalées, vertiges (INRS Fiche Toxicologique n°124, 1998);
- L'*acétate d'amyle* est un produit irritant pour les muqueuses et les voies aérodigestives causant à de fortes concentrations des signes neurologiques, à type de somnolence, confusion, etc...(INRS Fiche Toxicologique n°175, 1998);
- Enfin il n'a pas été relevé de lien particulier entre TCPM et utilisation d'*éthylglycol*, de *méthylglycol* ou de *butylglycol*.
- **Cétones** : les *méthyléthylcétone*, *méthylbutylcétone*, *isophorone*, *N-méthylpyrrolidone*, *diacétone-alcool* sont présentes dans les peintures vinyliques et nitrocellulosiques . A long terme, certaines peuvent avoir une action toxique sur le foie et le rein ; d'autres molécules sont allergisantes ; les cétones métabolisées en -dicétones exposent de plus à l'apparition d'une neuropathie périphérique, symétrique, motrice et sensitive. La littérature ne fait pas cas de lien entre TCPM et exposition à ces solvants.
- **Peintures en phase aqueuse** (ou peintures à l'eau) : elles contiennent un mélange d'eau (80 % d'eau au minimum) et de solvants, l'émission de ces derniers étant donc réduite ce qui contribue à la diminution du risque d'intoxication et de pollution de l'environnement. Dans ces peintures sont présents des *agents de coalescence* (pour les peintures hydrodiluable, c'est à dire où le liant est en émulsion dans le mélange) et des *cosolvants* (pour les peintures hydrosolubles, c'est à dire où le liant est en solution dans le mélange). Les *agents de coalescence* sont des solvants de tension de vapeur faible ou moyenne et sont utilisés en faible concentration (5% maximum), entraînant de faibles risques. Les *cosolvants* étaient jusqu'en 1982 presque uniquement des dérivés de l'éthylène glycol (éthylglycol, méthylglycol et leurs acétates). Ces substances ont des effets hématologiques de type hypoplasiant, des effets tératogènes (squelette, système cardio-vasculaire, reins,...) et des effets testiculaires (atrophie...). Aujourd'hui on utilise plutôt comme cosolvant le propylène glycol, de volatilité moindre, et dont les concentrations pour lesquelles on enregistre des conséquences toxiques sont nettement plus importantes que

pour le propylène glycol. A noter que les dérivés du propylène glycol sont généralement classés dans le groupe 3 de l'IARC alors que ceux de l'éthylène glycol le sont pour la plupart dans les groupes 1 ou 2. Aussi l'évolution actuelle est-elle d'utiliser préférentiellement les dérivés du propylène glycol dont les études expérimentales montrent que le métabolisme est différent et les niveaux de doses toxiques plus élevés (Charretton [2001] (31)).

A titre de comparaison, le tableau suivant (Charretton M., CND 1987) (30) reprend les différents types de peintures par rapport à leurs quantités de solvant émis :

Tableau XIII Types de peintures et rapports de quantités de solvants émis (d'après Charretton 1987)

Nature du revêtement	Extrait sec %	Solvant dans la formulation %	Poids de solvants émis (g)
hydrodiluable	55	3	Environ 1
hydrosoluble	45	20	8
Phase solvant	45	55	21

En conclusion, il existe une grande diversité de solvants dont la quantité est différente selon le type de peinture utilisé. Par conséquent, la toxicité de ces dernières est très variable. Les peintures en phase solvant sont évidemment celles dont les émissions de solvants sont les plus importantes : en particulier les formulations contenant xylènes, toluène ou benzène peuvent être suspectées, lors d'exposition chronique, d'être liées à un risque augmenté de TCPM. Les peintures en phase aqueuse contiennent également des solvants, dont les quantités émises sont moindres, mais ne sont pas pour autant dénuées de toxicité puisqu'elles contiennent des dérivés d'éthers de glycol qui n'ont toutefois pas fait preuve à ce jour d'une responsabilité dans la survenue de TCPM.

Rappelons qu'un risque accru pour le cancer du cerveau a été décrit chez les peintres : Schlehofer et al. [1990] (139) ont en particulier rapporté un excès de risque dans cette profession, quel que soit le sexe, dans une étude cas-témoins effectuée en Allemagne (226 cas de tumeurs cérébrales primitives malignes et 418 témoins). Cependant, il n'existe pas d'observations faisant apparaître de corrélation entre un type de solvants précis et la survenue de tumeur cérébrale maligne compte tenu de la diversité et de la quantité des produits utilisés.

Le tableau suivant reprend différents solvants contenus dans les peintures en phase solvant ou organiques, en indiquant ceux pour lesquels il existe une suspicion de lien avec la survenue de TCPM dans la littérature internationale.

Tableau XIV Solvants contenus dans les peintures en phase solvant pour lesquels il existe une suspicion de lien avec la survenue de TCPM dans la littérature

Types de solvants		Référence si suspicion de lien avec les TCPM
Hydrocarbures aromatiques monocycliques	benzène	Heinemann et al. [1995] (71)
	toluène	Carpenter et al. [1988] (28), Rodvall et al. [1996] (128)
	xylène	Rodvall et al. [1996] (128) Spirtas et al. [1991] (145) Carpenter et al. [1988] (28)
Hydrocarbures aromatiques chlorés	trichloroéthylène	Rodvall et al. [1996] (128)

3.2- Pesticides, herbicides, fongicides et solvants

La toxicité chronique de nombreux pesticides est mal connue ; en particulier pour la classe des fongicides où l'éventail des substances utilisées est très large et où les données humaines sont limitées. Les effets à long terme sont difficiles à estimer en raison d'une multi-exposition constante et de la présence d'adjuvants (solvants, tensioactifs, émulsifiants, synergisants...) et/ou de contaminants dont la nocivité propre est à prendre en compte. Ainsi celle des *solvants organiques* employés pour mettre en solution et augmenter le pouvoir couvrant des préparations insecticides, fongicides, xyloprotectrices...est parfois supérieure à celle de la matière active, notamment avec les molécules récentes à forte sélectivité d'espèce. Les solvants les plus utilisés sont les *hydrocarbures pétroliers*, les *alcools*, *glycols* et *éthers de*

glycol, ainsi que les *cétones*. Des *huiles minérales* sont aussi fréquemment ajoutées aux herbicides. Moretto et Lotti [1993] (109) ainsi que Dich et al. [1997] (45) notent que dans l'évaluation de la toxicité des pesticides, il est également important de considérer que celle de certains solvants peut approcher ou excéder celle d'un ingrédient actif : par exemple le DDT (1,1,1, -trichloro -2,2 bis (4-chlorophenyl) éthane) peut être dissout dans le *kérosène*, d'autres composés phytosanitaires l'étant parfois dans le *xylène* (Moretto et Lotti [1993] (109)). Dich et al. [1997] (45) ont rapporté la présence de *tétrachlorométhane* ou *tétrachlorure de carbone* et de *trichlorométhane* ou *chloroforme*, solvants connus pour leur toxicité pour le foie et le système nerveux central, dans la composition de pesticides. D'autres solvants plus anecdotiques, employés dans les pesticides, herbicides et fongicides, ont été décrits dans la littérature : on retrouve ainsi le *1,1,1-trichloroéthane* ou *méthylchloroforme* (hydrocarbure aliphatique chloré dérivé de l'éthane) dans la formulation d'insecticides et fumigants en particulier. Sa production a été interdite en 1996. On peut noter également le *sulfure de carbone* qui entre dans la composition de désinfectants pour les sols et de produits de fumigation contre le phylloxéra (44), une enquête de mortalité ancienne ayant montré une augmentation de la fréquence de décès par tumeurs du système nerveux chez des personnes exposées (Mancuso [1982] (101)).

D'autres solvants encore plus anecdotiques ont pu être relevés parmi les constituants de pesticides, sans qu'il ait été observé de relation avec la survenue de TCPM .

Citons ainsi :

- le **monochlorobenzène** ou **chlorure de phényle** utilisé comme vecteur de pesticides,
- le ***p*-dichlorobenzène**, employé comme antimite et taupicide et le ***o*-dichlorobenzène**, intermédiaire et/ ou solvant pour la fabrication de pesticides,
- le **diméthylformamide** ou **DMF**, amine tertiaire d'odeur désagréable (poisson),
- la **pyridine**, hétérocycle azoté d'odeur très désagréable, intermédiaire de synthèse d'insecticides,

3.3- Etudes épidémiologiques évaluant les solvants et le risque de tumeur cérébrale

Diverses études ont suggéré l'existence d'un lien entre tumeurs cérébrales et exposition aux solvants organiques : Cordier et al. [1988] (38), dans leur étude cas témoins, se sont penché sur l'historique professionnel de patients atteints de glioblastomes et, dans la catégorie des

travailleurs du bois qui présentait une augmentation du risque de cancer du cerveau, ils ont relevé une utilisation accrue d'agents de protections (phytosanitaires de type pesticides organochlorés) et de solvants organiques. Cependant cette association ne pouvait être qu'indicative étant donnée le peu d'individus exposés et concernés, et l'absence de distinction entre les différents solvants. D'autre part, certains phytosanitaires et solvants étaient l'un pour l'autre des facteurs confondants puisque Des pesticides organochlorés étaient trouvés en solution dans les solvants organiques.

Parmi les travaux ultérieurs qui ont exploré la relation entre tumeurs cérébrales primitives et solvants tout en essayant de détailler les différents composés, il convient de retenir celui de Heinemann et al. [1994] (70). Ces auteurs ont en effet tenté de déterminer le risque de survenue de tumeurs astrocytaires dans une étude cas témoins publiée par Thomas et al. [1987] (151) et qui portait sur des salariés travaillant dans le secteur de la production et de la réparation de matériel électronique. Pour ce faire, ils se sont servis d'une matrice-emploi-exposition relative à l'utilisation de 6 solvants aliphatiques chlorés différents (tétrachlorométhane, trichlorométhane, dichlorométhane, 1,1,1-trichloroéthane, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène) et d'un groupe de solvants organiques non spécifiés. Leur matrice emploi exposition tenait par ailleurs compte de la probabilité d'utilisation de ces solvants aliphatiques chlorés dans les différentes industries et emplois considérés, par décades de temps, sur une période allant de 1920 à 1980. C'est ainsi qu'ils ont remarqué une augmentation significative du risque de survenue de tumeur astrocytaire allant de pair avec la probabilité d'exposition à l'ensemble des solvants organiques et au dichlorométhane. Un odd ratio de 2,4 (95% CI 1,0-5,9) était noté pour les salariés ayant une haute probabilité d'exposition au dichlorométhane mais de valeur statistique limite. Le risque de cancer cérébral était supérieur à 2 pour une probabilité d'exposition moyenne au tétrachlorométhane (ou tétrachlorure de carbone), au trichlorométhane et au 1,1,1-trichloroéthane, mais seul le tétrachlorométhane était associé à un risque significatif (OR=3,6 95% CI=1,1-13,7).

Le risque croissait, toute probabilité d'exposition confondue, avec la durée d'emploi aux postes jugés exposés à l'ensemble des solvants organiques ou, à des degrés divers, à chacun des six solvants étudiés : le risque était significatif pour le groupe comprenant l'ensemble des solvants organiques et le 1,1,1-trichloroéthane.

Pour l'ensemble des solvants organiques, le tétrachlorométhane et le trichlorométhane, l'augmentation du risque était surtout observée chez les sujets ayant une probabilité d'exposition moyenne, alors que parmi ceux considérés comme ayant une forte probabilité d'exposition au dichlorométhane, le risque s'accroissait significativement avec le temps d'exposition (OR= 6,1 95% CI 1,5-28,3 pour 21 ans et plus au poste exposé).

L'étude par exposition cumulée montrait que le risque de tumeur cérébrale astrocytaire était significativement élevé pour le groupe de l'ensemble des solvants organiques et le tétrachlorométhane.

L'observation la plus intéressante concernait l'ensemble des solvants et chacun des solvants étudiés, le risque tendant à augmenter plus particulièrement chez les travailleurs employés pendant plus de 20 ans aux postes ayant une probabilité d'exposition supérieure à la moyenne. Au total, parmi les travailleurs ayant plus de 20 ans d'emploi à des postes les plus fortement exposés, les auteurs trouvaient les associations positives les plus importantes avec le risque de tumeur cérébrale pour les solvants de type tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone), dichlorométhane (chlorure de méthylène) et trichloroéthylène. La relation la plus nette et la plus significative intéressait l'exposition au dichlorométhane rapportée à la probabilité d'exposition, la durée et l'intensité moyenne d'exposition mais cependant pas au score cumulé d'exposition. L'exposition au trichlorométhane ou au 1,1,1-trichloroéthane n'avait en revanche qu'un lien faible avec l'existence de tumeurs cérébrales puisque le risque n'augmentait que dans les groupes de travailleurs ayant une faible ou une probabilité moyenne d'exposition.

Heinemann et al. [1994] (70) rappelaient enfin que les travailleurs ayant les plus hautes probabilités d'exposition au dichlorométhane étaient les peintres, les employés de manufactures de peintures ou de vernis, ceux des chantiers navals de construction ou de réparation et ceux des manufactures d'électronique. Cependant, aucun cas ou contrôle ne comprenait de travailleurs s'occupant du décapage des peintures (activité pourtant reconnue par le passé pour être probablement la plus exposée au dichlorométhane, étant donné sa présence fréquente dans la composition des décapants pour peintures et vernis (voir fiche toxicologique INRS n°34, ed.1997).

D'autres études ont évoqué l'existence d'une liaison entre tumeurs cérébrales et solvants aliphatiques chlorés, en différenciant cependant de façon moins précise les différents solvants : Park et al. [1990] (118) dans une étude de mortalité effectuée parmi des salariés d'une usine de fabrication de systèmes de guidages de missiles et d'avions ont ainsi mis en évidence un risque de tumeurs cérébrales significativement élevé, en particulier chez les ouvriers travaillant des salles de montage de gyroscopes où le risque augmentait en fonction du temps d'exposition. Les agents suspectés étaient des solvants aliphatiques chlorés mais aussi des solvants fluoro-carbonés ou chlorofluorocarbones (CFC) du type 1,1,2 - trichlorotrifluoroéthane .

Cependant, concernant le lien pouvant être éventuellement fait entre dichlorométhane et tumeurs cérébrales, deux études semblent contredire Heinemann et al. [1994] : Lanes et al. [1990] (93) n'ont pas trouvé d'excès de cancer du cerveau dans leur étude de cohorte rétrospective de 1271 individus employés entre 1954 et 1977 dans une usine de production de

fibres cellulosiques. Hearne et al. [1990] (69) dans une enquête de même type faite au sein d'une usine de films photographique, ont noté un très discret excès de cancer du cerveau (O/E [observé/ attendu] = 2/1,7) parmi les travailleurs exposés au dichlorométhane, mais le nombre de cas observés très faible (2) n'a pas permis d'établir de conclusions.

Anttila et al. [1995] (8) ont conduit une étude de cohorte rétrospective couvrant la période 1967-1992 à la recherche d'un lien entre survenue de cancers et exposition à des hydrocarbures halogénés. Dans leur analyse réalisée par rapport à deux solvants aliphatiques chlorés, le tétrachloroéthylène et le 1,1,1-trichloroéthane, ils ont remarqué un excès de cancer du système nerveux central, l'augmentation du risque étant significative pour le 1,1,1-trichloroéthane (SIR= 6,05 95% CI 1,25-17,7).

Rodvall et al. [1996] (128), dans une étude cas-témoins sur la relation entre apparition de gliomes et facteurs d'exposition professionnelle dans la région d'Uppsala en Suède au cours de la période 1987-1990, ont analysé l'utilisation des solvants, retrouvant un risque significativement élevé chez les personnes à leur contact, dans le secteur industriel en particulier (RR=2,6 95% CI 1,3-5,2). Tentant d'individualiser ces substances entre elles, ils ont mis en évidence des risques relatifs différents de sous-groupes en sous-groupes : ainsi dans un ordre décroissant pour le risque relatif ils citent le benzène (RR=5,5 95% CI 1,4-21,3), le toluène (RR=3,4 95% CI 0,6-19,3), le xylène (RR=3,3 95% CI 0,6-18,6), et le trichloroéthylène (RR=2,4 95% CI 0,9-6,4).

D'autres travaux ont suggéré une association entre toluène ou xylène et risque de tumeur cérébrale : Spirtas et al. [1991] (145) ont mené une étude rétrospective sur la mortalité et les agents chimiques présents dans l'environnement des postes de travail et portant sur 14.457 salariés d'une entreprise américaine de maintenance aéronautique. Ils ont ainsi constaté un risque relatif élevé pour le cancer du cerveau lors de l'utilisation de xylène (RR=14,4).

Carpenter et al. [1988] (28) sont pour leur part à l'origine d'une étude cas-témoins dérivée d'une enquête de mortalité effectuée dans une cohorte d'employés suivis de 1943 à 1977 dans deux installations nucléaires. Ils ont identifié 72 décès par cancer du système nerveux central chez les hommes et 17 chez les femmes et ont mis en évidence, dans l'évaluation de 26 produits chimiques différents, un excès non significatif de ce genre de pathologie, pour le toluène, le xylène et le 2-butanone.

Récemment, Anttila et al. [1998] (7) ont publié une étude de cohorte rétrospective sur l'incidence du cancer chez des travailleurs exposés au styrène, au toluène et au xylène, sur une période allant de 1973 à 1992. Concernant l'ensemble de ces solvants de type hydrocarbures aromatiques monocycliques il a été observé une augmentation statistiquement significative du risque de tumeurs du cerveau (incluant cependant également les tumeurs bénignes) après 10 ans d'affectation au poste exposé (SIR=2,80 95% CI 1,03-6,08). Une légère aggravation du

risque a également été notée pour l'exposition au styrène, (SIR=3,11 95% CI 0,85-7,95 après 10 ans d'exposition), mais là encore sans qu'il soit fait de distinction entre lésions cérébrales malignes et bénignes. Pour le toluène et le xylène, aucun lien concernant un effet carcinologique n'a pu être déterminé. Les auteurs concluaient à la nécessité d'une interprétation prudente de ces résultats, l'étude n'objectivant pas une nette augmentation du risque carcinologique avec ces solvants, sans toutefois que l'on puisse en exclure un, même minime, en particulier pour le système nerveux central.

4- Tumeurs cérébrales et nitrosamines

Bien que largement étudiés en expérimentation animale, les composés N-nitrosés, et notamment les N-nitrosamines, ont relativement peu fourni d'information sur le risque de cancer chez l'homme, leur détection par exemple restant difficile à réaliser dans l'environnement (Berleur et Cordier [1995] (13)).

La présence de ces composés ou de leurs précurseurs est fréquente dans l'industrie du caoutchouc (accélérateurs de vulcanisation comme les sulfénamides, thiurames, dithiocarbamates, amines secondaires diverses, mis en contact avec des agents nitrosés ou nitrés comme les dispersants, retardateurs de vulcanisation ou agents gonflants). Oury et al. [1997] (117) ont mis en évidence dans 24 usines de caoutchouc entre 1992 et 1995, lors de 709 mesures d'exposition à différents postes de production (joint d'étanchéité, pneus, gants, etc...), depuis la préparation jusqu'au stockage, cinq composés nitrosaminés différents dans l'atmosphère, dont surtout le N-Nitrosodiméthylamine. En particulier les sels de bains utilisés généraient des niveaux élevés de nitrosamines. Leur présence dans l'air ambiant est également retrouvé dans certaines usines d'assemblage mécanique, dans les industries chimiques produisant des amines aliphatiques, des teintures ainsi que des détergents (formation de nitrosamines à partir de diméthylamine utilisée dans la synthèse de certains agents de surface cationiques réagissant avec les oxydes d'azote ambiant). En fait, lorsque certaines conditions physico-chimiques sont réunies, les nitrosamines se forment assez facilement à des concentrations éventuellement dangereuses du moment que des précurseurs sont mis en contact (amines secondaires ou tertiaires et agents nitrosants tels l'oxyde d'azote, les nitrites, etc...) (Ducos [1983] (46)). Dans certaines activités industrielles, ce sont les précurseurs déjà existants dans les produits fabriqués ou utilisés qui sont à l'origine de l'apparition de composés N-nitrosés, et dans d'autres secteurs, l'emploi d'amines (ou composés aminés) alliée à la présence d'oxydes d'azote qui entraîne une forte probabilité de contamination de l'air par les nitrosamines.

Classiquement, ces substances peuvent aussi se retrouver dans de nombreuses autres industries (Ducos [1983] (46) : celles liées à la conservation ou à la transformation des poissons où les produits en dérivant sont une source de composés aminés potentiellement nitrosables ; celles des colorants où nitrites et amines servant à la préparation de certains d'entre eux peuvent être à l'origine de la formation de composés N-nitrosés ; celles du cuir, où classiquement existait une contamination de l'air par les solutions aqueuses de sulfate de diméthylamine employé comme agent dépilatoire (réaction avec les oxydes d'azote produits par les sources de combustion locales (chariots élévateurs...) ; les fonderies, par l'intermédiaire de certains procédés de noyautage à base de sables dont la prise est assurée grâce à des catalyseurs aminés qui réagissent avec les oxydes d'azotes eux aussi produits par les sources de combustion.

On trouve encore des composés nitrosaminés dans les fluides d'usinage en tant que contaminants de ceux élaborés à partir d'éthanolamines et de nitrites alcalins, étant présents tant dans les huiles de coupe synthétiques et semi synthétiques que les fluides de coupes aqueux (1).

Ducos [1983] (46) a de plus rapporté la présence de nitrosamines dans certains antigels, à des niveaux comparables à ceux observés dans les concentrés de fluides de coupe ainsi que dans certains pesticides ou herbicides : il s'agit ici en particulier des N-Nitrosodiméthylamines ou N-nitrosodipropylamines, à la volatilité susceptible d'entraîner un risque tant pour les applicateurs que pour les ouvriers en contact avec les solutions lors de leur préparation ou de leur manutention. Les possibilités de nitrosation existent à plusieurs stades de fabrication, que ce soit des réactions parasites en cours de synthèse, l'utilisation de nitrites comme inhibiteur de corrosion des récipients de conditionnement ou l'emploi d'intermédiaires de synthèse contaminés.

Quelques études ont révélé un excès de risque de survenue de gliomes et de méningiomes dans l'industrie mécanique de précision et un lien avec la production de caoutchouc : Preston-Martin et Mack [1991] (123) ont réalisé une étude cas-témoins sur les tumeurs primitives du cerveau et les méningiomes dans la région de Los Angeles (US), relevant 202 cas de gliomes diagnostiqués entre 1980 et 1984 chez des sujets âgés de 25 à 69 ans. Le questionnaire utilisé a permis d'identifier 6 cas de gliomes ayant travaillé dans l'industrie du caoutchouc, dans lesquelles des excès de tumeurs cérébrales avaient été mis en évidence, ainsi que 2 cas de gliomes chez les salariés d'usines de fabrication de pneus, ce qui correspondait pour les auteurs à une faible association entre exposition aux nitrosamines et risque de tumeur du cerveau.

Les agriculteurs constituent ainsi une population potentiellement exposée : dans leur étude portant sur des cultivateurs italiens, Musicco et al. [1988] (114) ont rapporté que certains

utilisaient des fongicides (sulfate de cuivre anhydre) contenant des alkyls urées, précurseurs de composés N-nitroso alkyls urées connus pour être de puissants inducteurs de tumeurs cérébrales chez l'animal (IARC [1978]) (72). Les auteurs émettaient l'hypothèse que plutôt d'incriminer l'effet propre des pesticides dans la survenue de tumeurs cérébrales, il fallait peut-être penser au rôle joué par lesdits composés. Berleur et Cordier [1991] (13) ont ainsi posé une problématique pertinente et qui n'a pu être encore résolue, à savoir quelles autres substances chimiques utilisées en agriculture peuvent être nitrosées et donc converties en nitroso-urées ? Et donc comment ces substances sont-elles ensuite métabolisées chez l'homme, et les métabolites résultants sont-ils à l'origine de composés nitroso urées cancérogènes ?

Enfin une dernière source de contamination possible par les nitrosamines, moins en rapport avec l'exposition professionnelle, est le tabagisme, bien que la plupart des études épidémiologiques n'aient pas retrouvé d'association entre tabagisme actif et risque de tumeur du système nerveux chez l'adulte [(123),(113),(23)] ; seule une étude ancienne ayant suggéré l'existence d'un lien entre consommation de cigarettes sans filtres et risque de gliome (Burch et al. [1987] (24)).

III- Dynamisme du groupe de travail dans le cadre de l'étude cas-témoins tumeurs cérébrales et expositions professionnelles

1- Rappels sur l'étude cas témoins tumeurs cérébrales et expositions professionnelles

L'enquête cas-témoins menée est une étude multicentrique concernant la Lorraine et la région Est ; elle a été suscitée pour rechercher les expositions professionnelles de sujets porteurs de tumeurs cérébrales malignes primitives. Elle a nécessité la collaboration du Médecin Inspecteur Régional du Travail et de la Main d'Oeuvre, du médecin oncologue statisticien du Centre Alexis Vautrin de NANCY, d'un groupe pilote de médecins du travail lorrains, d'internes en Médecine du travail et en santé publique, de médecins, externes et cadres infirmiers de différents Services Hospitaliers spécialisés en Neurologie, Neurochirurgie, Orthopédie et Traumatologie de l'Est de la France, et ainsi que de médecins anatomopathologistes.

1.1- Les centres

Les différents centres hospitaliers participants sont constitués en Alsace du Service de neurochirurgie de Strasbourg et du Centre de traumatologie d'Ilkirch-Graffenstaden, en Bourgogne du Service de neurologie et du Service d'orthopédie et traumatologie, en Champagne-Ardenne des Services de neurologie et d'orthopédie de Reims, en Lorraine des Services d'orthopédie et traumatologie et de Neurologie de Nancy.

1.2- Appariement cas et témoins

Les cas de tumeurs cérébrales primitives malignes sont constitués de nouveaux cas diagnostiqués dans les services de neurologie ou de neurochirurgie des Centres hospitaliers. Les patients retenus étant des hommes ou femmes de 25 à 70 ans au moment du diagnostic et en mesure de pouvoir répondre au questionnaire conçu pour cette étude. Les critères systématiques d'exclusion sont, outre le refus de participer, le diagnostic de tumeur maligne non primitive, à savoir des métastases d'un autre cancer primitif, les antécédents de traitement par chimiothérapie, la présence ou l'antécédent personnel d'un autre site cancéreux, exceptés les carcinomes in situ du col de l'utérus et les cancers cutanés baso- ou spinocellulaires préalablement traités. Afin de mettre en évidence un risque relatif supérieur à 2 pour les facteurs de risque étudiés, il a été déterminé un nombre minimal de 300 cas de TCPM appariés à 600 témoins, nécessité pour obtenir une puissance statistique suffisante.

Les deux témoins correspondant à chaque cas ont été choisis en service de neurologie d'une part (patient suivi pour une autre affection qu'une TCPM) et en service d'orthopédie d'autre part (sujet indemne de TCPM), les deux témoins étant appariés selon le sexe et l'âge (âge du cas plus ou moins cinq ans) avec les mêmes critères d'exclusion que les cas.

1.3- Questionnaire sur l'historique professionnel et questionnement sur l'exposition aux produits chimiques éventuels

Le questionnaire mis en place s'est essentiellement focalisé sur le recueil de données professionnelles. Après des renseignements de type administratif tels le service hospitalier

dans lequel le cas ou le témoin ont été interrogés, l'année de naissance et le sexe du sujet ainsi que la recherche de trois catégories d'antécédents médicaux personnels ou familiaux sélectionnés car connus comme étant des facteurs favorisant l'apparition de TCPM (antécédents personnels de traumatisme crânien avec perte de connaissance, antécédents familiaux de tumeur cérébrale primitive ou de neurofibromatose type maladie de Recklinghausen), un recueil systématique du curriculum laboris du patient est effectué. Sa carrière est découpée en emplois successivement tenus du plus récent au plus ancien, en intégrant l'âge au début de l'exercice professionnel ainsi que la durée pendant laquelle chaque métier a été pratiqué.

A chaque fois il a été demandé de relever le secteur d'activité selon le code NAF (code de la nomenclature française des secteurs d'activité professionnels en 85 postes), l'occupation exercée, avec une description la plus précise possible des tâches couramment accomplies, en posant la question de savoir si elles étaient habituellement l'occasion d'être au contact de produits chimiques, sans qu'il y ait à préciser la classe de ceux-ci. Cependant, chaque enquêteur (médecin, interne en médecine du travail, externe ou cadre infirmier) a été sensibilisé au recueil de données portant plus particulièrement sur l'exposition aux solvants, aux champs électromagnétiques, aux phytosanitaires et aux nitrosamines, tout en respectant la nature des informations données par le cas ou le témoin. Les 3 éléments considérés, secteur d'activité, métier exercé et description des tâches effectuées dans l'ensemble du cursus professionnel, sont bien sûr essentiels pour l'évaluation de l'exposition aux différents facteurs de risques retenus. L'utilisation de protections collectives et/ou individuelles a été prise en considération, sans prendre en compte l'entretien ou la qualité de celles-ci.

1.4- Recueil de données extra-professionnelles

Les éléments recueillis ont porté principalement sur l'habitat et l'exposition environnementale, en particulier pour les champs électromagnétiques sur deux sources potentielles d'exposition : la résidence à proximité immédiate de lignes de transport électrique à haute tension (>63 kV) au moment du diagnostic de TCPM et dans les 20 années précédentes (bien que des résultats très contradictoires vis-à-vis de ce type d'exposition et la survenue de maladies malignes aient été retrouvés dans la littérature), ainsi que l'usage régulier de téléphone mobile et le nombre d'années d'utilisation, quoique ce dernier facteur tende à être encore généralement considéré comme trop court dans la population générale pour pouvoir repérer la survenue de tumeurs malignes éventuelles (voir chapitre radiofréquences et téléphones mobiles, (47)(66)(67)(112)(74)). A ce propos, un facteur émergent pour l'exposition environnementale

aux radiofréquences n'a pas été abordé ici, à savoir le voisinage de stations dites "de base" qui assurent les relais de radiocommunications, car l'ampleur de leur développement est un phénomène encore relativement récent et mériterait des études ultérieures.

Enfin les données extra-professionnelles ont également concerné les activités de loisir, et se sont concentrées sur les activités de jardinage et de bricolage susceptibles d'être à l'origine d'exposition aux champs électromagnétiques, solvants ou phytosanitaires.

2- Protocole d'évaluation et de validation des différentes expositions professionnelles par le groupe de travail

2.1- Protocole d'évaluation des expositions professionnelles

L'évaluation des différentes expositions professionnelles et extra-professionnelles a été assurée mensuellement par des membres d'un comité de pilotage comportant le Médecin Inspecteur Régional du Travail, des médecins du travail et des internes en médecine du travail, ignorant le statut de cas ou de témoin de chaque dossier examiné.

Le traitement statistique se déroule dans l'Unité de bio statistique du Centre Alexis Vautrin.

Aucune mesure objective pour des niveaux d'exposition au poste de travail n'étant disponible pour les différents facteurs de risque considérés, une estimation a donc été faite pour chacun d'entre eux et pour chaque situation professionnelle en fonction de l'ensemble du cursus professionnel de chaque individu.

Cette estimation s'est fondée sur :

- l'analyse des renseignements obtenus par l'interrogatoire, et donc *la description de la tâche et le secteur d'activité auquel elle se rapportait*, confrontés aux données bibliographiques. Cette analyse était en partie influencée par la période historique dans laquelle la tâche s'était déroulée, les procédés industriels ayant évolué au cours du temps;
- l'appréciation, pour chacun des quatre facteurs de risque considérés, tant du point de vue professionnel que pour les activités de loisir, *d'un niveau d'exposition parmi 3 possibles*, auxquels sont attribués des coefficients respectifs de 0, 1 et 2:

- niveau 0 : exposition nulle

- ❑ niveau 1 : exposition probable ou douteuse
- ❑ niveau 2 : exposition certaine,

chaque situation professionnelle se voyant donc attribuer quatre estimations d'exposition.

- La détermination d'*indices d'exposition* basée sur la formule :

$$\text{Indice} = \text{niveau d'exposition} \times \text{durée d'exposition}$$

Quatre *indices* par situation de travail étaient ainsi obtenus (pour l'exposition aux phytosanitaires, aux solvants, aux champs électromagnétiques et aux nitrosamines), ces *indices* étant ensuite additionnés pour l'ensemble des activités professionnelles d'un individu pour définir un score :

$$\text{score}_p = \text{somme des indices}$$

Ainsi quatre scores professionnels sont caractérisés (score $_p$ phytosanitaire, score $_p$ solvants, score $_p$ champs électromagnétiques, score $_p$ nitrosamines).

L'**annexe 3** (grille de séance) présente un exemple de fiche de cotation telle qu'elle se présente pour chacun des membres du comité de pilotage lors de chaque séance d'évaluation de dossiers.

Chaque nombre en haut de colonne correspond à un numéro de dossier, de 1 à 35 (plusieurs fiches, de 1 à 5, puis de 6 à 10, etc...), puisque 35 dossiers sont traités par séance.

Chaque sous colonne (de 1 à 5) correspond à une situation professionnelle. A gauche, correspondent à chaque ligne un des facteurs d'exposition pour lequel chaque membre doit fixer un niveau d'exposition (phytosanitaire, solvants, nitrosamines, champs électromagnétiques), à la fois dans le cadre professionnel et extra professionnel. Les scores professionnels, extra professionnel et total sont déterminés ultérieurement par l'Unité de bio-statistique du Centre Alexis Vautrin.

2.2- Validation par rapport à un groupe d'experts

Chaque membre du groupe de pilotage effectue sa propre évaluation d'exposition pour chaque facteur de risque considéré (0, 1 ou 2). Cependant s'il s'avère que les différents membres ne s'accordent pas sur l'évaluation d'un niveau d'exposition, en particulier pour certaines tâches

professionnelles, des experts travaillant indépendamment les uns des autres peuvent être consultés pour chacun des facteurs de risque considérés et fournir leurs propres niveaux d'évaluation.

D'autre part, afin de valider l'attribution de niveaux d'évaluation, une dizaine de dossier, en milieu d'avancement de l'enquête, tirés au sort, ont été adressés à 3 experts pour confronter leur cotation à celle du groupe pilote.

3- Protocole d'évaluation des différentes expositions extra professionnelles et calcul d'un score global d'exposition

Les seules activités de loisir ont été prises en compte pour le calcul du score d'exposition extra-professionnel, et estimées de la même façon pour les champs électromagnétiques, solvants, et phytosanitaires. Un score d'exposition extra-professionnel a pu être déterminé comme suit :

$$\text{Score e} = \text{niveau d'exposition} \times \text{durée d'exposition}$$

Un score global comprenant score professionnel et extra-professionnel est ensuite calculé pour champs électromagnétiques, les phytosanitaires, les solvants et les nitrosamines.

$$\text{Score g} = \text{score p} + \text{score e}$$

(le score professionnel pour les nitrosamines est assimilé évidemment au score global, étant donné que ce facteur n'est pas pris en compte dans l'évaluation extra-professionnelle de loisir).

4- Confrontation aux données disponibles sur l'exposition aux produits chimiques rapportée dans les questionnaires et détermination d'un niveau d'exposition aux facteurs de risque considérés

L'évaluation qualitative de chacune des expositions s'est appuyée d'abord sur la connaissance bibliographique par rapport aux métiers considérés et aux tâches décrites, ainsi que sur l'expérience professionnelle de chacun des membres du groupe pilote vis-à-vis de l'exposition potentielle aux facteurs de risque étudiés aux différents postes de travail. Si le contact avec des produits chimiques précis était attesté par le sujet dans le questionnaire, il en était bien

entendu prioritairement tenu compte pour faire une distinction entre une exposition probable et certaine, abstraction faite de sa fréquence supposée.

Au fur et à mesure du déroulement de l'enquête, et afin de garder une cohérence à l'évaluation des différents niveaux d'expositions, certaines activités professionnelles ont vu ces derniers revus et harmonisés pour chacun des facteurs de risque. Un certain nombre de dossiers ont du ainsi être réexaminés par le groupe de pilotage, en ignorant toujours le statut de cas ou de témoin de chacun d'entre eux.

5- Test de cohérence (kappa) effectué au sein du groupe de travail

Chacun des membres travaillant à l'évaluation des niveaux d'exposition indépendamment l'un de l'autre à chaque séance mensuelle d'examen de dossiers qui comportent des situations professionnelles fort différentes, un test de concordance dit test kappa a été utilisé pour vérifier la concordance des avis au sein du groupe. La concordance est exprimée sous forme de score. Un score de 0 correspond à une concordance qui n'est pas supérieure à celle qui serait due au hasard, alors qu'un score de 1 dénote d'une concordance parfaite. En pratique, on considère qu'un score kappa $> 0,4$ témoigne d'une concordance raisonnable, alors qu'un score de 0,6 ou plus correspond à une concordance satisfaisante.

Sur l'ensemble des séances qui se sont déroulées de novembre 1998 à mai 2001, 608 dossiers ont été examinés et 1302 situations professionnelles étudiées (soit environ 2 situations professionnelles par patient). Les scores kappa se sont révélés hautement significatifs ($p < 0,001$) et tous différents de l'accord lié au hasard pour l'évaluation de l'exposition professionnelle aux phytosanitaires (kappa entre 0,48 et 0,85) et aux solvants (kappa entre 0,52 et 0,73). Les scores kappa ont cependant été moins bons pour l'évaluation de l'exposition aux nitrosamines : en effet on a noté une proportion de codes 0 (nul) beaucoup plus élevée par rapport aux codes 1 (probable ou douteux) et 2 (certain), avec de nombreux désaccords entre les codes 1 et 2 contre beaucoup d'accords pour le code 0 (le moindre désaccord fait chuter le kappa), ce qui reflète probablement une grande difficulté pour les membres du groupe de pilotage de se prononcer de façon certaine pour la présence de ce facteur de risque dans l'environnement de telle ou telle profession, car comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré à la bibliographie des nitrosamines et le cancer du cerveau, ce composé a été historiquement difficile à mettre en évidence au poste de travail. Sa présence dans tel ou tel milieu professionnel a pu être plus facilement sujette à caution dans l'esprit des membres du comité de pilotage que celle de produits phytosanitaires ou de solvants. De même, les scores kappa, quoique hautement significatifs ($p < 0,001$) et tous différents de

l'accord lié au hasard, ont été de valeur médiocre pour l'estimation de l'exposition aux champs électromagnétiques (kappa entre 0,14 et 0,68) du fait là encore d'une part de fortes proportions de code 0 par rapport aux codes 1 et 2 et d'autre part des nombres importants d'accords pour le code 0 et de désaccords pour les codes 1 et 2. Là se produit probablement le même phénomène d'incertitude que celui mentionné pour l'évaluation de l'exposition aux nitrosamines.

Concernant l'exposition extra-professionnelle, les tests kappa étaient respectivement entre 0,68 et 0,94 pour les phytosanitaires et donc hautement significatifs, et entre 0,68 et 0,89 pour les solvants, et donc là encore très significatifs. Par contre, pour les champs électromagnétiques et dans le cadre professionnel les scores kappa se sont révélés médiocres (entre 0,00 et 0,82), toujours en raison d'une grande proportion de code 0 par rapport aux code 1 et 2, et du fait de l'importance des accords pour le code 0 et du nombre élevé de désaccord pour le code 1 (chute de la valeur du kappa au moindre désaccord).

En définitive, malgré des scores médiocres pour deux des facteurs de risque (mais non mauvais- voir **annexe 1-**), on pouvait conclure de ce test que le groupe travaillait en grande partie de façon homogène, alors que ses membres ne savaient pas quelle était la réponse donnée par leurs collègues, ni s'il s'agissait d'un cas ou d'un témoin.

6- Elaboration d'une grille de niveaux d'expositions professionnelles

Les dossiers examinés ont permis d'élaborer une grille de niveaux d'exposition (voir **annexe 2**). Dans ce tableau à deux entrées sont notés de gauche à droite les codes NAF (ou codes de la nomenclature d'activité française), les numéros de dossier puis les métiers qui s'y rapportent et qui correspondent à la catégorie professionnelle de la première colonne de gauche.

Cette grille élaborée au fur et à mesure des séances a permis de vérifier la cohérence des cotations entre membres du comité de pilotage d'une séance à l'autre pour certains emplois identiques.

Les cotations respectent bien entendu pour deux activités similaires dont le comité de pilotage aurait déterminé à priori une cotation issue de sa propre appréciation, l'exposition précisément invoquée par le sujet interrogé pour chacun des facteurs de risque (phytosanitaires, solvants, champs électromagnétiques ou nitrosamines).

IV- CONCLUSION

En l'état actuel de la littérature internationale, de fortes présomptions existent entre la survenue de tumeurs cérébrales malignes primitives chez l'adulte et certains facteurs de risque professionnels, dont les plus importants semblent être l'exposition aux produits phytosanitaires, ainsi qu'à des composés comme les solvants organiques, les nitrosamines, et aux champs électromagnétiques, bien que les études épidémiologiques puissent sembler souvent contradictoires dans leurs résultats, en particulier pour ces derniers (et plus encore pour les radiofréquences émises par les téléphones cellulaires par exemple).

L'exposition aux produits phytosanitaires a été fréquemment incriminée dans la survenue de TCPM dans la littérature. Cependant leur responsabilité reste difficile à établir de façon unanime : les catégories professionnelles où ont été menées un grand nombre d'études épidémiologiques sont représentées surtout par les agriculteurs, mais les auteurs se heurtent chez eux à la difficulté de connaître une exposition éventuelle à de multiples agents confondants potentiellement cancérigènes (gaz d'échappement, solvants, etc...). Les études de cohortes concernant d'autres professions exposées, tels les ouvriers travaillant à la production, au conditionnement et à l'épandage de produits phytosanitaires, sont souvent peu significatives lorsqu'elles mettent en évidence un lien positif avec la survenue de cancer du cerveau.

A cela s'ajoute le problème de la composition des pesticides dans lesquels sont souvent retrouvés des produits potentiellement cancérigènes, comme les solvants ou les dérivés nitrosaminés, de sorte que le débat n'est toujours pas tranché de savoir si la toxicité des produits phytosanitaires est prépondérante par eux même, ou due à celle des adjuvants.

L'exposition à certains solvants semble reliée au vu d'enquêtes récentes à un risque accru de tumeurs cérébrales: le benzène, le toluène, les xylènes, le dichlorométhane (chlorure de méthylène), le tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone), le trichloroéthylène et le 1,1,1,-trichloroéthane (méthylchloroforme) sont ceux pour lesquels ont été observées les augmentations de risque les plus significatives. Cependant il reste difficile d'évaluer la toxicité propre de chaque solvant, ceux ci étant en effet rarement utilisés séparément en milieu industriel.

L'exposition aux nitrosamines est celle pour laquelle la mise en évidence en milieu de travail est la plus difficile. Elles sont souvent des composés dits "contaminants" car elles apparaissent souvent de façon indésirable lors de certains procédés de fabrication. Si l'on peut supposer une probabilité d'apparition avec suffisamment de fiabilité au cours de certains processus industriels, il reste plus difficile d'affirmer de façon absolue leur existence dans certains pesticides telle qu'elle a été suspectée à un moment donné par différents auteurs. Cependant cette présence pourrait être un facteur confondant expliquant le lien parfois noté entre exposition aux pesticides et survenue de cancers cérébraux, les nitrosamines semblant elles-mêmes reliées à un risque accru de ce type de lésion.

De ce qui précède on peut aisément déduire que ces différents facteurs de risque ont une forte probabilité d'être confondants les uns pour les autres, dans la possibilité de survenue de TCPM en milieu de travail. Les matrices emplois-exposition sont certes couramment utilisées dans la littérature internationale pour mettre en évidence des causes précises dans l'apparition de cancers : cependant beaucoup d'auteurs sont unanimes pour déclarer que quelle que soit la complexité des matrices employées, le plus important est d'évaluer au plus près les historiques professionnels et de répertorier le plus précisément possible les tâches et les expositions. Ainsi, la validité méthodologique de matrices emplois-exposition basée sur une estimation quantitative de l'exposition à un agent environnemental du poste de travail (CEM par exemple) peut être excellente mais malgré tout altérée par l'imprécision d'une mauvaise classification initiale des travailleurs par rapport à des activités réellement effectuées dans le *cursus laboris*.

L'étude cas-témoins dont le protocole de fonctionnement et de validation a été présentée ici s'efforce de préciser au plus près la carrière complète des sujets ainsi que leurs expositions professionnelles et extra-professionnelles. Pour ce faire, une grille d'indices d'exposition qualitative pour chacun des facteurs de risque est établie dans la perspective de mettre en évidence au terme de l'enquête un risque significativement augmenté pour un ou plusieurs d'entre eux. De même une matrice emploi-exposition basée sur l'exploitation d'indices d'exposition et la nomenclature d'activité française (nomenclature économique de synthèse en 85 postes) s'efforce de déterminer les catégories socio-professionnelles concernées par l'exposition aux produits phytosanitaires.

Ainsi, l'élaboration du protocole de réalisation de l'enquête et de la matrice emploi-exposition suit-elle une recommandation essentielle en matière épidémiologique : ne pas faire une estimation incorrecte de l'exposition au risque, biais majeur dans de nombreuses études. L'enquête actuellement en phase d'inclusion des vingt derniers cas se dote ainsi d'un atout

statistique important en relevant individu par individu les expositions professionnelles mais également extra-professionnelles dans l'optique de déterminer, si l'intervention d'un des facteurs était mise en exergue, la part réellement prise par le travail ou le loisir dans la survenue de tumeurs cérébrales malignes. Un défaut sans doute de ce type d'enquête est en partie sa dépendance à un recueil le plus précis possible des expositions rencontrées au cours du temps lequel est pour une part subordonné à la pertinence des informations fournies par les sujets interrogés.

Cependant la taille de l'enquête, une méthodologie de recueil des informations comparable pour les cas et les témoins et la méthodologie de validation utilisée doivent permettre d'estimer avec suffisamment de force statistique des associations réelles entre les facteurs de risque étudiés et la survenue de TCPM.

V- BIBLIOGRAPHIE

¹ 9th Report on Carcinogens

Revised January 2001

Environmental Health Information Service

U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service

National Toxicology Program

² AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S *et al.*

Nonoccupational risks indicators for astrocytomas in adults

Am J Epidemiol, 1986, 124 (2), pp.334-337

³ ALAVANJA MCR, BLAIR A, MERKLE S *et al.*

Mortality among Agricultural Extension Agents

Am J Ind Med, 1988, 14(2), pp.167-176

⁴ ALAVANJA MCR, BLAIR A, MERKLE S *et al.*

Mortality among forest and soil conservationists

Arch Environ Health, 1989, 44(2), pp.94-101

⁵ ALBERGHINI V, LUBERTO F, GOBBA F *et al.*

Mortality among male farmers licensed to use pesticides

Med Lav, 1991, 82(1), pp.18-24

⁶ ALFREDSSON L, HAMMAR N, KARLEHAGEN S,

Cancer incidence among male railway engine-drivers and conductors in Sweden, 1976-1990

Cancer Causes Control, 1996, 7 (3), pp.377-381

⁷ ANTILLA A, PUKKALA E, RIALA R *et al.*

Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons

Int Arch Occup Environ Health, 1998, 71(3), pp.187-193

⁸ ANTILLA A, PUKKALA E, SALLMEN M *et al.*

Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons
J Occup Med, 1995, 37(7), pp.797-806

⁹ ARMSTRONG B, THERIAULT G, GUENEL P *et al.*

Association between exposure to pulsed electromagnetic fields and cancer in electric utility workers in Quebec, Canada and France
Am J Epidemiol, 1994, 140 (9), pp.805-820

¹⁰ ASHENGRAU A, OZONOFF D, COOGAN P *et al.*

Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts
Am J Public Health, 1996, 86 (9), pp. 1289-1296

¹¹ BEALL C, DELZELL E, COLE P *et al.*

Brain tumors among electronics industry workers
Epidemiology, 1996, 7 (2) , pp.125-130

¹² BECHER H, FLESCHE-JANYS D, KAUPPINEN T *et al.*

Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins
Cancer Causes Control, 1996, 7 (3), pp.302-304

¹³ BERLEUR MP, CORDIER S,

The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis : implications for epidemiologic studies of brain tumors
Cancer Causes Control, 1995, 6 (3), pp.240-256

¹⁴ BLAIR A, DOSEMECI M, HEINEMAN EF

Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states
Am J Ind Med, 1993, 23 (5), pp.729-742

- ¹⁵ BLAIR A, GRAUMAN DJ, LUBIN JH *et al.*
Lung cancer and others causes of death among licensed pesticide applicators
J Natl Cancer Inst, 1983, 71 (1), pp.31-37
- ¹⁶ BLAIR A, ZAHM SH
Cancer among farmers
Occup Med, 1991, 6 (3), pp.335-354
- ¹⁷ BLAIR A, ZAHM SH
Agricultural exposures and cancer.
Environ Health Perspect , 1995, 103 (suppl 8), pp.205-208
- ¹⁸ BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE *et al.*
Clues to cancer etiology from studies of farmers
Scand J of Work Environ Health, 1992, 18 (4), pp.209-215
- ¹⁹ BLAIR A, AXELSON O, FRANKLIN C *et al*
Carcinogenic effects of pesticides
In : The effects of pesticides on human health / ed Baker SR, Wilkinson CF
Princeton : NJ, Princeton Science Publishing , 1990.-pp 201- 260
- ²⁰ BLOEMEN LJ, MANDEL JS, BOND GG *et al.*
An update of mortality among chemical workers potentially exposed to the herbicide
2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its derivatives
J Occup Med, 1993, 35 (12), pp.1208-1212
- ²¹ BOHNEN NI, KURLAND LT
Brain tumor and exposure to pesticides in humans : a review of the epidemiologic data
J Neurol Sci, 1995, 132 (2) : pp.110-121
- ²² BOND GG, WETTERSTROEM NH, ROUSH GJ *et al.*
Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation or
packaging of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts
Br J Ind Med, 1988, 45 (2), pp 98-105

- ²³ **BROWNSON RC, REIF JS, CHANG JC *et al.***
An analysis of occupational risks for brain cancer
Am J Public Health, 1990, 80 (2), pp.169-171
- ²⁴ **BURCH JD, CRAIB KJP, CHOI BCK *et al.***
An exploratory case-control study of brain tumors in adults
JNCI, 1987, 78, pp. 601-609
- ²⁵ **BURMEISTER LF**
Cancer mortality in Iowa Farmers, 1971-1978
J Natl Cancer Inst, 1981, 66 (3), pp.461-464
- ²⁶ **BURNS CJ, BEARD KK, CARTMILL JB**
Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945- 94 : an update
Occup Environ Med, 2001, 58 (1), pp. 24-30
- ²⁷ **CANTOR KP, BOOZE CF**
Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors
Arch Environ Health, 1990, 45 (5), pp.295-302
- ²⁸ **CARPENTER AV, FLANDERS WD, FROME EL *et al.***
Chemical exposures and central nervous system cancers : a case-control study among workers at two nuclear facilities
Am J Ind Med, 1988, 13 (3), pp.351-362
- ²⁹ **CERHAN JR, CANTOR KP, WILLIAMSON K *et al.***
Cancer mortality among Iowa farmers : recent results, time trends, and lifestyle factors (United States)
Cancer Causes Control, 1998, 9 (3), pp. 311-319
- ³⁰ **CHARETTON M**
Peintures en phase aqueuse (ou peintures à l'eau)
Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention
Cahiers de notes documentaires n°128, 3^e trimestre 1987, INRS, ND 1641-128-87

³¹ **CHARRETTON M**

Peintures en phase aqueuse (ou peintures à l'eau) : composition, risques toxicologiques, mesures de prévention

Cahiers de notes documentaires-Hygiène et sécurité du travail, INRS, n°182, 1^{er} trimestre 2001, ND 2142-182-01

³² **CICOLELLA A**

Les éthers de glycol, Etat actuel des connaissances, Perspectives de recherche

INRS, Cahiers de notes documentaires, n°148, 3^e trimestre 1992, ND 1890-148-92

³³ **COCCO P, DOSEMECI M., HEINEMANN E.F.**

Occupational risk factors for cancer of the central nervous system : a case control study on death certificates from 24 U.S. States

Am J Ind Med, 1998, 33 (3), pp.247-255

³⁴ **COCCO P, HEINEMANN E.F., DOSEMECI M.**

Occupational Risk Factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US women

Am J Ind Med, 1999, 36 (1), pp.70-74

³⁵ **COGGON D, PANNET B, OSMOND C *et al.***

A survey of cancer and occupation in young and middle aged men. II. Non-respiratory cancers

Br J Ind Med, 1986, 43 (6) , pp.381-386

³⁶ **COGGON D., PANNETT B., WINTER P.D. *et al.***

Mortality of workers exposed to 2 methyl-4 chlorophenoxyacetic acid

Scand J Work Environ Health, 1986, 12 (5), pp.448-454

³⁷ **COLLOMB, Christophe**

Facteurs de risques professionnels des tumeurs cérébrales malignes primitives. Revue de la littérature dans le cadre de la mise en place d'une étude cas témoin, -200p.

Th.: Méd. : Henri Poincaré, Nancy 1 : 1998 ; n° 98 NAN 1.1

³⁸ **CORDIER S, POISSON M, VARIN *et al.***

Gliomas and exposure to wood preservatives

Br J Ind Med, 1988, 45 (10), pp.705-709

³⁹ **CORRAO G, CALLERI M, CARLE F *et al.***

Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users

Scand J of Work Environ Health, 1989, 15 (3), pp.203-209

⁴⁰ **DAVIS DL, BLAIR A, HOEL DG**

Agricultural exposure and cancer trends in developed countries

Environ Health Perspect, 1993, 100 , pp.39-44

⁴¹ **DEAN G**

Deaths from primary brain cancers, lymphatic and haematopoietic cancers in agricultural workers in the Republic of Ireland

J Epidemiol Community Health, 1994, 48 (4), pp.364-368

⁴² **DELZELL E, GRUFFERMAN S**

Mortality among white and non-white farmers in North Carolina, 1976-1978

Am J Epidemiol, 121 (3), pp.391-402

⁴³ **DEMERS PA, VAUGHAN TL, SCHOMMER RR**

Occupation, socio-economic status, and brain tumor mortality : a death certificate-based case-control study

J Occup Med, 1991, 33 (9), pp.1001-1006

⁴⁴ **DIADICHEVA T.V., PINES A.G., HOHOL ' KHOVA G.A., ASRIEV E.A.**

Occupational hygiene during soil fumigation with carbon disulfide emulsion

Gig. Tr. Prof. Zabol., 1976, 3, pp.44-45

⁴⁵ **DICH J, ZAHM SH, HANBERG A *et al.***

Pesticides and cancer

Cancer Causes control, 1997, 8 (3), pp.420-443

⁴⁶ DUCOS P.

Nitrosamines et exposition professionnelle

Cahiers de notes documentaires, 1983, INRS, ND 1418-111-83

⁴⁷ ELWOOD JM

A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human cancers

Environ Health Perspect, 1999, 107,suppl.1, pp.155-168

⁴⁸ FEAR NT, ROMAN E, CARPENTER LM *et al.*

Cancer in electrical workers : An analysis of Cancer registrations in England, 1981-1987

Br J Cancer , 1996, 73 (7), pp.935-939

⁴⁹ FEYCHTING M, FORSSEN U, FLODERUS B

Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors

Epidemiology, 1997, 8(4), pp.384-389

⁵⁰ FIGA-TALAMANCA I, MEARELLI I, VALENTE P *et al.*

Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome,

Int J Epidemiol, 1993, 22 (4), pp.579-583

⁵¹ FINCHAM S, HANSON J, BERKEL J.

Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta

Cancer, 1992, 69 , pp. 1276-1285

⁵² FINGERHUT MA, HALPERIN WE, MARLOW DA *et al.*

Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

N Engl J Med, 1991, 324 (4), pp.212-218

⁵³ FIRTH HM, COOKE KR, HERBISON GP

Male Cancer incidence by occupation : New Zealand, 1972-1984

Int J Epidemiol, 1996, 25(1), pp.14-21

⁵⁴ FLEMING LE, BEAN JA, RUDOLF M *et al.*

Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida
Occup Environ Med, 1999, 56 (1), pp.14-21

⁵⁵ FLODERUS B, PERSSON T, STENLUND C *et al.*

Occupational exposure to electromagnetic fields in relation to leukemia and brain tumors : a case control study in Sweden
Cancer Causes Control , 1993, 4 , pp.465-476

⁵⁶ FLODERUS B, TÖRNQVIST S, STENLUND C

Incidence of selected cancers in Swedish railway workers, 1961-1979
Cancer Causes Control, 1994, 5 (2), pp. 189-194

⁵⁷ FLODERUS B., STENLUND C., PERSSON T.

Occupational magnetic field exposure and site -specific cancer incidence : a Swedish cohort study
Cancer Causes Control, 1999, 10 (5), pp. 323-332

⁵⁸ FORASTIÈRE F, QUERCIA A, MICELI M *et al.*

Cancer among farmers in central Italy
Scand J Work Environ Health, 1993, 19 (6), pp.382-389

⁵⁹ GALLAGHER RP, MCBRIDE ML, BAND PR *et al.*

Brain cancer and exposure to electromagnetic fields (letter)
J Occup Med, 1991, 33 (9), pp.944-945

⁶⁰ GODON D, LAJOIE P, THOUÉZ J.P.

Mortalité par cancers du cerveau, des tissus lymphatiques et la leucémie selon l'utilisation des pesticides, en agriculture, au Québec (1976-1985)
Revue canadienne de santé publique, 1991, 82 (3), pp.174-180

⁶¹ GRAYSON JK

Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumor risk in the US Air Force : a nested case-control study

Am J Epidemiol, 1996, 143 (5), pp.480-486

⁶² GUBERAN E, USEL M, RAYMOND L *et al.*

Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians : a historical prospective study

Br J Ind Med, 1989, 46 (1), pp.16-23

⁶³ GUÉNEL P, NICOLAU J, IMBERNON ELLEN *et al.*

Exposure to 50-Hz Electric field and incidence of leukemia, brain tumors, and other cancers among French electric utility workers

Am J Epidemiol, 1996, 144 (12), pp. 1107-1121

⁶⁴ GUENEL P, RASKMARK P, ANDERSEN JB *et al.*

Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark

Br J Ind Med, 1993, 50 (8), pp.758-764

⁶⁵ HALLENBERG GR

Nitrates in Iowa ground Water

In: Rural Ground Water Contamination/ed.Itri FM, Wolfson LL

Chelsea, MI : Lewis, 1987.-pp.23-68

⁶⁶ HARDELL L, NÄSMAN A, PAHLSON A *et al.*

Case-Control Study on Radiology Work, Medical X-Ray Investigations, and Use of Cellular Telephones as Risk Factors for Brain Tumors

Med Gen Med, May 4, 2000, E2

⁶⁷ HARDELL L, NÄSMAN A, PAHLSON A *et al.*

Use of cellular telephones and the risk for brain tumours : a case control study

Int J Oncol, 1999, 15 (1), pp.113-116

⁶⁸ HARRINGTON JM, MC BRIDE DI, SORAHAN T *et al.*

Occupational exposure to magnetic fields in relation to mortality from brain cancer among electricity generation and transmission workers

Occup Environ Med, 1997, 54 (1), pp.7-13

⁶⁹ HEARNE FT, PIFER JW, GROSE F

Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride : an update

J Occup Med, 1990, 32 (3), pp.234-240

⁷⁰ HEINEMANN EF, COCCO P, GOMEZ MR *et al.*

Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer

Am J Ind Med, 1994, 26 (2), pp. 155-169

⁷¹ HEINEMANN EF, GAO YT, DOSEMECI M *et al.*

Occupational risk factors for brain tumors among women in Shanghai, China

J Occup Environ Med, 1995, 37 (3), pp.288-293

⁷² IARC (1978). IARC , Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man, International agency for research on Cancer, Lyon , France, Volume 17, pp.191-256

⁷³ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans*

IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum, Vol. 69. Lyon : International Agency for Research on Cancer. (1997)

⁷⁴ INSKIP PD, TARONE RE, HATCH EE *et al.*

Cellular telephone use and brain tumors

N Engl J Med 2001, 344 (2), pp.79-86

⁷⁵ International Agency for research on cancer. *Overall Evaluations of Carcinogenicity : An Updating of IARC, Monographs Volumes 1-42.* Lyon, France : IARC, 1987 ; IARC, *Monogr Eval Carcinog Risks Hum* , suppl.n°7

⁷⁶ International Agency for research on cancer. *Some organochlorine pesticides* : IARC, 1974 ; *IARC, Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* ; 5 : pp.1-241

⁷⁷ International Agency for research on cancer. *Dry cleaning, Some chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals*. Lyon, France : IARC, 1995 ; *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* , vol.63

⁷⁸ International Agency for research on cancer. *Occupational Exposures in Insecticide Application, and some Pesticides*. Lyon, France : IARC, 1991; *IARC , Monogr Eval Carcinog Risk Hum* , vol. 53 : pp.115-177

⁷⁹ International Agency for research on cancer. *Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, France : IARC, 1979; *IARC, Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* , vol. 20 : pp.1-609

⁸⁰ JENSEN AA, BREUM N, BACKER J *et al.*
Occupational exposures to styrene in Denmark 1955-88
Am J Ind Med , 1990, 17 (5) , pp. 593-606

⁸¹ JI BT, SILVERMAN DT, STEWART PA *et al.*
Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer
Am J Ind Med, 2001, 39 (1): pp. 92-99

⁸² JOHANSEN C., OLSEN J.H.
Risk of cancer among Danish utility workers; A nation wide cohort study
Am J Epidemiol, 1998, 147, (6), pp 548-555

⁸³ JUUTILAINEN J, LAARA E, PUKKALA E
Incidence of leukaemia and brain tumors in Finnish workers exposed to ELF magnetic fields
Int Arch Occup Environ Health, 1990, 62 (4) , pp.289-293

⁸⁴ KAPLAN S, ETLIN S, NOVIKOV I *et al.*

Occupational risks for the development of brain tumors
Am J Ind Med, 1997, 31 (1), pp.15-20

⁸⁵ KELSH MA, SAHL JD

Mortality among a cohort of electric utility workers, 1960-1991
Am J Ind Med, 1997, 31 (5), pp.534-544

⁸⁶ KHEIFETS LI

Electric and Magnetic Field Exposure and Brain Cancer : A Review ,
Bioelectromagnetics , 2001, Suppl 5 : S120-S131

⁸⁷ KHEIFETS LI , GILBERT ES, SUSSMAN SS

Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers : Studies from France, Canada, and the United States
Occup Environ Med, 1999, 56 (8), pp. 567-574

⁸⁸ KHEIFETS LI, AFIFI AA, BUFFLER PA *et al.*

Occupational electric and magnetic field exposure and brain cancer. A méta analysis
J Occup Environ Med, 1995, 37 (12), pp.1327-1341

⁸⁹ KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T *et al.*

Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins.
An expanded and updated international cohort study
Am J Epidemiol, 1997, 145 (12), pp.1061-1075

⁹⁰ KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM *et al.*

Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture
Scand J Work Environ Health, 1996, 22 (1), pp.14-26

⁹¹ KROMHOUT H, LOOMIS DP, KLECKNER RC *et al.*

Sensitivity of the relation between cumulative magnetic field exposure and brain cancer mortality to choice of monitoring data grouping scheme
Epidemiology, 1997, 8(4), pp.442-445

- ⁹² KROSS BC, BURMEISTER LF, OGILVIE LK *et al.*
Proportionate mortality study of golf course superintendents
Am J Ind Med, 1996, 29 (5), pp.501-506
- ⁹³ LANES SF, ROTHMAN KJ, DREYER NA *et al.*
Mortality update of cellulose fibber production workers
Scand J Work Environ Health, 1993, 19 (6), pp.426-428
- ⁹⁴ LIN R.S., PATRICIA P.H., DISCHINGER P.C. *et al.*
Occupational exposure to electromagnetic fields and the occurrence of brain tumors
J Occup Med, 1985, 27 (6), pp.413-419
- ⁹⁵ LITTORIN M, ATTEWELL S, SKERVFVING S *et al.*
Mortality and Tumor Morbidity among Swedish Market Gardeners and Orchardists
Int Arch Occup Env Health, 1993, 65(3), pp.163-169
- ⁹⁶ LOOMIS D., KROMHOUT H., KLECKNER RC *et al.*
Effects of the analytical treatment of exposure data on associations of cancer and occupational magnetic field exposure
Am J Ind Med, 1998, 34 (1) , pp.49-56
- ⁹⁷ LOOMIS DP, SAVITZ DA
Mortality from brain cancer and leukaemia among electrical workers
Br J Ind Med, 1990, 47 (9), pp.633-638
- ⁹⁸ LYNGE E
A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark
Br J Cancer, 1985, 52 (2), pp.259-270
- ⁹⁹ LYNGE E, ANTTILA A, HEMMINKI K
Organic solvents and cancer
Cancer Causes Control, 1997, 8 (3), pp.406-419

¹⁰⁰ MAGNANI C, COGGON D, OSMOND C *et al.*

**Occupation, five cancers : a case control study using death certificates
Br J Ind Med, 1987, 44 (11), pp.769-776**

¹⁰¹ MANCUSO T.F.

**Epidemiological study of tumors of the central nervous system in Ohio
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1982, 381, pp.17-39**

¹⁰² MC LAUGHLIN JK, MALKER HS, BLOT WJ *et al*

**Occupational risks for intracranial gliomas in Sweden
J Natl Cancer Inst 1987 ;78 (2):pp.253-257**

¹⁰³ MC MAHON B, MONSON HH, WANG AND T.ZHENG

**A second follow up of mortality in a cohort of pesticide applicators
J Occup Med , 1988, 30 (5), pp.429-432**

¹⁰⁴ MC MILHAM GH, PETHYBRIDGE RJ

**The health of welders in naval dockyards: proportional mortality study of welders and
two control groups
J Soc Occup Med, 1983, 33, pp.253-257**

¹⁰⁵ MILHAM S

**Mortality in workers exposed to electromagnetic fields
Environ Health Perspect , 1985, 62, pp. 297-300**

¹⁰⁶ MILLER RD, NEUBERGER JS, GERALD KB

**Brain cancer and leukaemia and exposure to power frequency (50-60 Hz) electric and
magnetic fields
Epidemiol Rev, 1997, 19 (2), pp. 273-293**

¹⁰⁷ MILLS PK

Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties

Arch Environ Health, 1998, 53 (6), pp.410-413

¹⁰⁸ MINDER CE, PFLUGER DH

Leukemia, Brain tumors, and Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees

Am J Epidemiol, 2001, 153 (9), pp. 825-835

¹⁰⁹ MORETTO A., LOTTI M

Toxicity of pesticides

In : Occupational Toxicology / ed.N.H. Stacey;

London : Taylor and Francis Ltd., 1993, pp.177-204

¹¹⁰ MORGAN RW, KELSH MA, ZHAO K. *et al.*

Radio frequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/haematopoietic systems

Epidemiology, 2000, 11 (2), pp.118-127

¹¹¹ MORRISON HI, SEMENCIW RM, MORISON D *et al.*

Brain cancer and Farming in western Canada

Neuroepidemiology, 1992, 11 (4-6), pp.267-276

¹¹² MUSCAT JE, MALKIN MG, THOMPSON S *et al.*

Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer

JAMA, 2000, 284 (23), pp.3001-3007

¹¹³ MUSICCO M, FILIPPINI G, BORDO BM *et al*

Gliomas and occupational exposure to carcinogens : case control study

Am J Epidemiol, 1982, 116 (5), pp.782-790

¹¹⁴ MUSICCO M, SANT M, MOLINARI S *et al.*

A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens : the risk to farmers

Am J Epidemiol, 1988, 128 (4), pp.778-785

¹¹⁵ OLIN R, VAGERO D, AHLBOM A

Mortality experience of electrical engineers

Br J Ind Med, 1985, 42 (3), pp.211-212

¹¹⁶ OLIN RG, AHLBOM A., LINDBERG , NAVIER I *et al.*

Occupational factors associated with astrocytomas : a case control study

Am J Ind Med, 1987, 11 (6), pp.615-625

¹¹⁷ OURY B, LIMASSET, PROTOIS JC

Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry

Int Arch Occup Environ Health, 1997, 70 (4), pp.261-271

¹¹⁸ PARK RM, SILVERSTEIN MA, GREEN MA *et al.*

Brain cancer mortality at a manufacturer of aerospace electromechanical systems

Am J Ind Med, 1990, 17 (5), pp.537-552

¹¹⁹ PEARCE N, REIF J, FRASER J

Case Control studies of cancer in New Zealand electrical workers

Int J Epidemiol, 1989, 18 (1), pp.55-59

¹²⁰ PESATORI AC, SONTAG JM, LUBIN JH *et al.*

Cohort mortality and nested case control study of lung cancer among structural pest control workers in Florida (United States)

Cancer Causes Control, 1994, 5 (4), pp.310-318

- ¹²¹ PIACITELLI L, MARLOW D, FINGERHUT M *et al.*
A retrospective job exposure matrix for estimating exposure to 2,3,7,8, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
Am J Ind Med, 2000, 38 (1), pp.28-39
- ¹²² PRESTON MARTIN S
Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles county
Neuroepidemiology, 1989, 8 (6), pp.283-295
- ¹²³ PRESTON-MARTIN S, MACK W
Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County : investigation of exposures to N-nitroso compounds
IARC Sci Publ, 1991, 105, pp.197-203
- ¹²⁴ PRESTON-MARTIN S, MACK W, HENDERSON BE
Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County
Cancer Res, 1989, 49 (21), pp.6137-6143
- ¹²⁵ RAFNSSON V.,GUNNARSDOTTIR H.
Mortality among farmers in Iceland
Int J Epidemiol, 1989, 18 (1), pp.146-151
- ¹²⁶ REIF JS, PEARCE N, FRASER J,
Occupational risks for brain cancer : a New Zealand Cancer Registry Study
J Occup Med, 1989, 31 (10), pp.863-867
- ¹²⁷ REIF JS, PEARCE N, FRASER J,
Cancer risks in New Zealand Farmers
Int J Epidemiol, 1989, 18 , pp.768-774

¹²⁸ RODVALL Y, AHLBOM A, SPANNARE B *et al.*

**Gliomas and Occupational exposure in Sweden, a case control study
Occup Environ Med, 1996 53 (8), pp.526-537**

¹²⁹ RODVALL Y, AHLBOM A, STENLUND C *et al.*

**Occupational exposure to magnetic fields and brain tumours in central Sweden,
Eur J Epidemiol, 1998, 14 (6), pp.563-569**

¹³⁰ RONCO G, COSTA G, LYNGE E

**Cancer risk among Danish and Italian Farmers
Br J Ind Med, 1992, 49(4), pp.220-225**

¹³¹ RYAN P, LEE MW, NORTH JB *et al.*

**Risk factors for tumors of the brain and meninges : results from the Adelaide adult
brain tumor study
Int J Cancer, 1992, 51, pp.20-27**

¹³² SADIK A, KHUDER PHD, MUTGI AB

**Meta -analyses of brain cancer and farming
Am J Ind Med, 1998, 34 (3), pp.252-260**

¹³³ SAHL JD, KELSH MA, GREENLAND S.

**Cohort and nested case control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among
electric utility workers
Epidemiology, 1993 , (4) , pp.104-114**

¹³⁴ SARACCI R, KOGEVINAS M, BERTAZZI PA *et al.*

**Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols
Lancet, 1991, 338, pp.1027-1032**

¹³⁵ SARACCI R., KOGEVINAS M., BERTAZZI PA *et al.*

**Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophénols
Am J Epidemiol, 1997, 145 (12), pp.1061-1075**

¹³⁶ SATHIAKUMAR N, DELZELL E, COLE P

Mortality among workers at two triazine herbicide manufacturing plants

Am J Ind Med, 1996, 29 (2), pp.143-51

¹³⁷ SAVITZ DA, CAI J, VAN WIJNGAARDEN E *et al.*

Case cohort analysis of brain cancer and leukemia in electric utility workers using a refined magnetic field job-exposure matrix

Am J Ind Med, 2000, 38 (4), pp. 417-425

¹³⁸ SAVITZ DA, LOOMIS DP

Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers

Am J Epidemiol, 1995, 141 (2), pp.123-134

¹³⁹ SCHLEHOFER B, KUNZE S, SACHSENHEIMER W ET AL.

Occupational risk factors for brain tumors : results from a population based case-control study in Germany

Cancer Causes Control, 1990, 1 (3), pp.209-215

¹⁴⁰ SHAVER CS, TONG T

Chemical hazards to agricultural workers

Occup Med, 1991, 6 (3), pp. 391-413

¹⁴¹ SHINDELL S, ULRICH S

Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane : an update

J Occup Med, 1986, 28 (7), pp.497-501

¹⁴² SMITH-ROOKER JL, GARRETT A., HODGES LC *et al.*

Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure

J Neurosci Nurs, 1992, 24 (5), pp.260-264

- ¹⁴³ **SPEERS MA, DOBBINS JG, MILLER VS**
Occupational exposures and brain cancer mortality : a preliminary study of east Texas residents
Am J Ind Med, 1988, 13 (6), pp.629-638
- ¹⁴⁴ **SPINELLI JJ, BAND PR, SVIRCHEV LM *et al.***
Mortality, cancer incidence in aluminium reduction plant workers
J Occup Med, 1991, 33 (11), pp.1150-1155
- ¹⁴⁵ **SPIRTAS R, STEWART PA, LEE JS *et al.***
Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results.
Br J Ind Med, 1991, 48 (8), pp.515-530
- ¹⁴⁶ **STEENLAND K, PIACITELLI L, DEDDENS J *et al.***
Cancer, heart disease, an diabetes in workers exposed to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin
J Natl Cancer Inst, 1999, 91 (9) : pp.779-786
- ¹⁴⁷ **STUBBS HA, HARRIS J, SPEAR RJ**
A proportionate mortality analysis of California agricultural workers, 1978-1979
Am J Ind Med, 1984, 6 , pp.305-320
- ¹⁴⁸ **SWAEN GMH, VAN VLIET C, SLANGEN JJM *et al.***
Cancer Mortality among Licensed Herbicide Applicators
Scand J Work Environ Health, 1992, 18 (3), pp.201-204
- ¹⁴⁹ **THERIAULT G, GOLDBERG M, MILLER AB *et al.***
Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada and France : 1970-1989
Am J Epidemiol, 1994, 139 (6), pp.550-572

- ¹⁵⁰ THOMAS TL, FONTHAM ET, NORMAN SA *et al.*
Occupational risks factors for brain tumors. A case referent death certificate analysis
Scand J Work Environ Health, 1986, 12 (2), pp.121-127
- ¹⁵¹ THOMAS TL, STOLLEY PD, STEMHAGEN A *et al.*
Brain tumor mortality risk among men with electrical and electronics jobs : a case control study
J Natl Cancer Inst, 1987, 79, pp.212-213
- ¹⁵² TÖRNQVIST S, KNAVE B, AHLBOM A *et al.*
Incidence of leukaemia and brain tumors in some "electrical occupations"
Br J Ind Med, 1991, 48 (9), pp.597-603
- ¹⁵³ TÖRNQVIST S, NORELL S, AHLBOM A *et al.*
Cancer in the electric power industry
Br J Ind Med, 1986, 43 (3), pp.212-213
- ¹⁵⁴ TYNES T, ANDERSEN A, LANGMARK F,
Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields,
Am J Epidemiology, 1992, 136 (1), pp.81-88
- ¹⁵⁵ TYNES T, REITAN JB, ANDERSEN A.
Incidence of cancer among workers in Norwegian Hydroelectric power companies
Scand J Work Environ Health, 1994, (20), pp. 339-344
- ¹⁵⁶ VAGERO D, AHLBOM A, OLIN R *et al.*
Cancer Morbidity among workers in the telecommunications industry
Br J Ind Med, 1985, 42(3), pp.191-195
- ¹⁵⁷ VAN WIJNGAARDEN E, SAVITZ DA, KLECKNER RC *et al.*
Refinements in magnetic field exposure assignment for a case cohort study of electrical utility workers
Ann Occup Hyg , 1999, 43 (7), pp.485-492

¹⁵⁸ VIEL JF, CHALLIER B, PITARD A *et al.*

Brain cancer mortality among French farmers : the vineyard pesticide hypothesis
Arch Environ Health, 1998, 53(1) : pp. 65-70

¹⁵⁹ WANG HH, MACMAHON B

Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor
J Occup Med, 1979, 21 (11), pp.745-748

¹⁶⁰ WIGLE DT, SEMENCIW RM, WILKINS K *et al.*

Mortality study of Canadian male farm operators : non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan
J Natl Cancer Inst, 1990, 82 (7), pp.575-582

¹⁶¹ WIKLUND K, DICH J, HOLM LE *et al.*

Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture
Br J Ind Med, 1989, 46 (11), pp.809-814

¹⁶² WIKLUND K.

Swedish agricultural workers. A group with a decreased risk of cancer
Cancer , 1983, 51 (3), pp.566-568

¹⁶³ WINGREN G, AXELSON O

Cluster of brain cancer spuriously suggesting occupational risk among glassworkers
Scand J Work Environ Health, 1992, 18 (2), pp.85-89

¹⁶⁴ WONG O, BROCKER W, DAVIS HV ET AL.

Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT
Br J Ind Med, 1984, 41(1) , pp.15-24

¹⁶⁵ ZAHM SH, WARD MH, BLAIR A

Pesticide and cancer
Occup Med, 1997, 12 , (2) : pp. 269-289

Annexes

Annexe 1 : Réunions TCPM et tests kappa

date de la séance	Nombre de patients	Nombre de situations professionnelles	Recours à un expert pour les situations professionnelles
27/11/98	35	73	12,3%
18/12/98	35	92	5,4%
12/02/99	35	74	2,7%
02/04/99	35	73	5,5%
30/04/99	35	89	4,5%
11/06/99	35	82	2,4%
17/09/99	35	85	0,0%
26/11/99	35	94	2,1 %
07/01/00	25	52	0,0%
18/02/00	35	78	3,8%
31/03/00	35	74	2,7%
14/04/00	25	42	9,5%
06/10/00	34	60	5,0%
24/11/00	35	58	5,2%
12/01/01	34	64	1,6%
02/02/01	35	66	3,0%
02/03/01	35	82	2,4%
11/05/01	35	64	12,5%
Total	608	1302	4,3%

Au total 608 dossiers analysés

- 608 situations extra-professionnelles,
- 1302 situations professionnelles (soit environ 2 situations professionnelles par patient).

Au total 56 situations professionnelles (4,3 %) nécessitent l'avis d'un expert.

Au total 1 situation extra-professionnelle (0,1 %) nécessite l'avis d'un expert.

Interprétation de l'accord mesuré par le coefficient Kappa

ACCORD	Kappa
Excellent, très bon	0,81 - 1,00
Bon	0,61 - 0,80
Moyen, modéré	0,41 - 0,60
Faible, médiocre	0,21 - 0,40
Mauvais, négligeable	0,00 - 0,20
Très mauvais	< 0

A) Analyse sur l'ensemble des séances

I) Exposition professionnelle

1) Phytosanitaires

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,72	0,73	0,80	0,67	0,76	0,66	0,82
Juge 2		0,65	0,78	0,71	0,64	0,63	0,79
Juge 3			0,72	0,53	0,76	0,48	0,75
Juge 4				0,72	0,73	0,63	0,85
Juge 5					0,62	0,70	0,71
Juge 6						0,58	0,82
Juge 7							0,65

Kappa entre 0,48 et 0,85. Les tests Kappa sont hautement significatifs ($p < 0,001$)

Ils sont tous différents de l'accord lié au hasard.

2) Solvants:

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,62	0,60	0,67	0,66	0,63	0,52	0,76
Juge 2		0,59	0,62	0,65	0,62	0,59	0,73
Juge 3			0,62	0,57	0,60	0,52	0,74
Juge 4				0,65	0,62	0,57	0,73
Juge 5					0,64	0,51	0,74
Juge 6						0,56	0,71
Juge 7							0,57

Kappa entre 0,52 et 0,73. Les tests Kappa sont hautement significatifs ($p < 0,001$)

Ils sont tous différents de l'accord lié au hasard.

3) Nitrosamines

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,17	0,42	0,40	0,11	0,43	0,29	0,58
Juge 2		0,24	0,22	0,14	0,27	0,39	0,27
Juge 3			0,55	0,16	0,25	0,00	0,53
Juge 4				0,20	0,26	0,04	0,45
Juge 5					0,00	0,15	0,19
Juge 6						0,30	0,50
Juge 7							0,37

- Kappa entre 0,00 et 0,58.
- Valeurs médiocres car d'une part proportion de code 0 énorme par rapport aux codes 1 et 2, et d'autre part beaucoup d'accord pour le code 0 et énormément de désaccord pour les codes 1 et 2 (le moindre désaccord fait chuter la valeur du Kappa).

4) Champs électromagnétiques

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,32	0,53	0,40	0,33	0,29	0,32	0,68
Juge 2		0,24	0,32	0,36	0,23	0,14	0,45
Juge 3			0,34	0,28	0,31	0,41	0,59
Juge 4				0,39	0,33	0,40	0,41
Juge 5					0,34	0,44	0,47
Juge 6						0,35	0,44
Juge 7							0,43

- Kappa entre 0,14 et 0,68. Les tests Kappa sont hautement significatifs ($p < 0,001$) : Ils sont tous différents de l'accord lié au hasard.
- Valeurs médiocres car d'une part proportion de code 0 énorme par rapport aux codes 1 et 2, et d'autre part beaucoup d'accord pour le code 0 et énormément de désaccord pour les codes 1 et 2 (le moindre désaccord fait chuter la valeur du Kappa).

II) Exposition extra-professionnelle

1) Phytosanitaires :

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,85	0,79	0,92	0,89	0,80	0,77	0,94
Juge 2		0,75	0,85	0,85	0,81	0,76	0,87
Juge 3			0,80	0,74	0,71	0,68	0,81
Juge 4				0,92	0,79	0,75	0,95
Juge 5					0,78	0,78	0,91
Juge 6						0,76	0,82
Juge 7							0,81

- Kappa entre 0,68 et 0,94. Les tests Kappa sont hautement significatifs ($p < 0,001$) : Ils sont tous différents de l'accord lié au hasard.

2) Solvants:

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,85	0,77	0,84	0,86	0,76	0,72	0,89
Juge 2		0,82	0,80	0,82	0,76	0,72	0,86
Juge 3			0,74	0,77	0,73	0,68	0,80
Juge 4				0,85	0,75	0,72	0,86
Juge 5					0,78	0,75	0,86
Juge 6						0,74	0,82
Juge 7							0,77

- Kappa entre 0,68 et 0,89. Les tests Kappa sont hautement significatifs ($p < 0,001$) : Ils sont tous différents de l'accord lié au hasard.

3) Champs électromagnétiques :

	Juge 2	Juge 3	Juge 4	Juge 5	Juge 6	Juge 7	SynthèseΣ
Juge 1	0,33	0,58	0,62	0,44	0,18	0,43	0,82
Juge 2		0,33	0,01	0,00	0,00	0,00	0,28
Juge 3			0,49	0,24	0,00	0,35	0,51
Juge 4				0,66	0,25	0,43	0,55
Juge 5					0,50	0,28	0,40
Juge 6						0,00	0,15
Juge 7							0,41

- Kappa entre 0,00 et 0,82.
- Valeurs médiocres car d'une part proportion de code 0 énorme par rapport aux codes 1 et 2 (pas de code 2), et d'autre part beaucoup d'accord pour le code 0 et énormément de désaccord pour le code 1 (le moindre désaccord fait chuter la valeur du Kappa).

Annexe 2 : grille de niveaux d'exposition

Echantillon de la grille de niveaux d'exposition qui répertorie chaque situation professionnelle relevée dans les questionnaires des cas et des témoins (regroupement selon la même catégorie NAF socio-professionnelle -ici en exemple : "Agriculture, chasse, services annexes" = 01 Z -).

A chaque situation professionnelle a été attribué un niveau d'exposition : 0=nul, 1=douteux ou probable, 2=certain pour chaque facteur de risque considéré (phyto=phytosanitaire, CEM=champs électromagnétique, solvant et nitro=nitrosamines).

NAF 85	questionnaire	libellé professionnel	phyto	CEM	solvant	nitro
01 Z	001x	Manœuvre	0	0	0	0
	002x	Agriculteur	2	1	2	0
	002x	Agriculteur	2	1	2	0
	005x	Ouvrier agricole	2	1	2	0
	005x	Ouvrier agricole	2	1	2	0
	007x	Aide à la ferme	2	0	0	0
	011x	Cultivateur	1	0	0	0
	017x	Berger	0	0	0	0
	020x	Eleveur	1	0	0	0
	020x	Aide à la ferme	1	0	0	0
	020x	Secrétaire du mari agriculteur	0	0	0	0
	029x	Agriculteur	2	1	2	0
	030x	Ouvrier agricole	2	1	2	0
	031x	Conducteur de batteuse	0	0	0	0
	032x	Agriculteur	2	1	2	0
	033x	Agriculteur	2	1	2	0
	038x	Agriculteur - éleveur	2	1	2	0
	039x	Agriculteur	2	1	2	0
	039x	Agriculteur	2	1	2	0
	042x	Agriculteur	2	1	2	0
	042x	Agriculteur	2	1	2	0
	052x	Agriculteur	2	1	2	0

Le tableau ci-après a été réalisé pour donner une meilleure lisibilité à la présentation précédente.

Il représente la même grille de niveaux d'exposition : les libellés professionnels qui ont été jugés semblables y ont été cependant regroupés de façon homogène.

Cela permet au lecteur de mieux repérer combien de fois chaque niveau d'exposition (certain, douteux ou probable, nul), et le cas échéant dans quel pourcentage de cas, a été attribué à tel ou tel libellé.

Par exemple, le libellé " Agriculteurs ou Agricultrices ou exploitant ou exploitante agricole" a été répertorié à 42 reprises dans les questionnaires : pour l'exposition aux phytosanitaires, à 28 reprises (67% des cas) la cote C = certain (exposition certaine) a été attribuée à ce libellé ; à 13 reprises (31% des cas) la cote D = douteux (ou probable) et 1 à une occasion (2% des cas) la cote N = nul (exposition nulle).

Seule une partie de la grille de niveaux d'exposition a été présentée ci-après : toutes les catégories d'activité ou tous les libellés professionnels n'ont pas été mentionnés. Seuls ont été présentés les plus significatifs, à titre d'exemple.

Légende:

PHYTO=phytosanitaire

CEM= champs électromagnétique

SOLVANTS = solvants

NITRO= Nitrosamines

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités			PHYTO	CEM	SOLVANTS	NITRO
01Z	Agriculture, chasse, services annexes	Agriculteurs & Agricultrices/ exploitant & exploitante agricole 42	C D N	28 (67%) 13 (31%) 1 (2%)	2 (5%) 23 (55%) 17 (40%)	26 (62%) 4 (10%) 12 (28%)	42
		Ouvrier agricole & ouvrière agricole 15	C D N	8 (53%) 6 (40%) 1 (7%)	0 7 (46%) 8 (54%)	6 (40%) 4 (27%) 5 (33%)	15
		Manœuvre 1	C D N				
		Aide à la ferme 13	C D N	2 (15%) 7 (54%) 4 (31%)		1 (8%) 12 (92%)	13
		Cultivateur & Cultivatrice 4	C D N	1 (25%) 3 (75%)	1 (25%) 3 (75%)	1 (25%) 2 (50%)	3
		Berger 1	C D N				
		Eleveur 2	C D N				
		Agriculteur / éleveur 2	C D N				
		Apprenti ouvrier agricole 1	C D N				
		Ingénieur agronome 1	C D N				
		Garçon de ferme 3	C D N				
		Maraîchère 1	C D N				
		Aviculteur/ Avicultrice 2	C D N				
		Négociant en œufs 1	C D N				

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
01Z	Agriculture , chasse, services annexes	Floriculteur/ jardinier 2	C D N	2			
		Conducteur de batteuse/tracteuriste 2	C D N	2	2	2	2
		Horticulteur 1	C D N	1	1	1	1
		Conducteur installation 1	C D N	1	1	1	1
		Responsable dans un verger 1	C D N	1	1	1	1
		Technicien agricole 1	C D N	1	1	1	1
		Agricultrice + garde d'enfants 1	C D N	1	1	1	1
		Ouvrier vigneron 1	C D N	1	1	1	1
		Ouvrier forestier (élagage sous ligne HT) 1	C D N	1	1	1	1
19Z	Industrie du cuir et de la chaussure	Ouvrier de fabrication ou ouvrier ou agent de fabrication 10	C D N	10	10	7 (70%) 2 (20%) 1 (10%)	10
		Apprenti cordonnier 1	C D N	1	1	1	1
		Cordonnier 1	C D N	1	1	1	1
		Emballeur 1	C D N	1	1	1	1
20Z	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	Menuisier 10	C D N	10	10	6 (60%) 1 (10%) 3 (30%)	10
		Menuisier ébéniste 2	C D N	2	2	2	2
		Menuisiers (sans vernis) 2	C D N	2	2	2	2

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
20Z	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	Agent de fabrication et ouvrier charpente bois 2	C D N	1 1	2	1 1	2
		Trieur 1	C D N	1	1	1	1
		Bûcheron 1	C D N	1	1	1	1
		Electricien d'entretien 1	C D N	1	1	1	1
		Sculpteur ébéniste 1	C D N	1	1	1	1
25A	Industrie du caout- chouc	Cariste 2	C D N	2	2	1 1	1 1
		Ouvrier de fabrication ou ouvrière 2	C D N	2	2	2	1 1
		Ouvrier production de pneus 1	C D N	1	1	1	1
		Chargeur 1	C D N	1	1	1	1
27Z	Métallurgie	Ouvrier / ouvrier lamineur/ ouvrier métallurgiste/ agent de fabrication/ouvrier de fabrication 11	C D N	11	1 (10%) 10 (90%)	3 (27%) 8 (73%)	11
		Chef d'atelier/contremaître/ chef d'équipe 5	C D N	5	1 (20%) 4 (60%)	5	5
		Electromécanicien 2	C D N	2	2	1 1	2
		Electricien 2	C D N	2	2	1 1	2

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
27Z	Métallurgie	Tourneur / tourneur fraiseur 3	C D N	3	3	2 1	1 (33%) 2 (66%)
28A	Travail des métaux	Ouvrier de fonderie/Ouvrier spécialisé/ouvrier 6	C D N	6	2 (34%) 4 (66%)	1 (17%) 5 (83%)	6
		Noyauteur 1	C D N	1	1	1	1
		Mécanicien 1	C D N	1	1	1	1
		Apprenti fondeur 1	C D N	1	1	1	1
		Electromécanicien 1	C D N	1	1	1	1
		Conducteur de four 1	C D N	1	1	1	1
		Forgeron 1	C D N	1	1	1	1
		Ingénieur 3	C D N	3	1 2	3	3
		Tôlier soudeur/ soudeur 2	C D N	2	2	2	2
		Apprenti ajusteur 1	C D N	1	1	1	1
		Ajusteur mécanicien 1	C D N	1	1	1	1
		Emailleuse 2	C D N	2	2	1	2
31A	Fabrication de moteurs, de généra- trices et de transforma- teurs électriques	Bobineur-électricien 1	C D N	1	1	1	1

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
31A	Fabrication de moteurs, de génératri- ces et de transformat eurs électriques	Tourneur 1	C D N	1	1	1	1
		Ouvrier de production 1	C D N	1	1	1	1
31B	Fabrication de matériel électrique	Manutentionnaire 2	C D N	2	2	1 1	2
		Agent de fabrication/ouvrier/préparateur en fabrication 4	C D N	4	1 (25%) 3 (75%)	2 2	4
34Z	Industrie automobile	Soudeur à l'arc 1	C D N	1	1	1	1
		Mécanicien auto 1	C D N	1	1	1	1
		Peintre 1	C D N	1	1	1	1
		Ponceur 1	C D N	1	1	1	1
		Responsable service entretien 1	C D N	1	1	1	1
		Fraiseur 1	C D N	1	1	1	1
35A	Constructi on navale, aéronauti- que et ferroviaire	Ajusteur outilleur 1	C D N	1	1	1	1
		Soudeur 1	C D N	1	1	1	1
36A	Fabrication de meubles	Ebéniste 1	C D N	1	1	1	1
		Vernisseuse 1	C D N	1	1	1	1
		Menuisier 2	C D N	2	2	2	2

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
40A	Production et distribution d'électricité , de gaz et de chaleur	Mécanicien d'entretien 1	C D N	1	1	1	1
		Electricien industriel 1	C D N	1	1	1	1
45Z	Construc- tions	Couvreur - zingueur Couvreur étancheur Couvreur maçon 3	C D N	3	3	2	3
		Peintres 13	C D N	13	13	13	13
		Maçon 20	C D N	20	20	2 (10%) 18 (90%)	20
		Electricien/monteur électricien 6	C D N	6	6	1 (17%) 5 (83%)	6
		Carreleur / solier/ marbrier/ tailleur de pierres 8	C D N	8	8	2 (25%) 6 (75%)	8
		Plombier chauffagiste/installateur plomberie chauffage/chauffagiste génie climatique 7	C D N	7	7	6 (86%) 1 (14%)	7
		Maçon (+route et peintures) /(+peintures) 2	C D N	2	2	2	2
		Conducteur d'engins/ chauffeur PL/ conducteur de grue/ chauffeur 7	C D N	7	7	2 (29%) 5 (71%)	7
		Ouvrier TP/ ouvrier qualifié chef/ ouvrier dans une entreprise de chauffage sanitaire/ ouvrier bâtiment/ ouvrier en charpente métallique 11	C D N	1 10	1 (9%) 10 (91%)	4 (36%) 1 (9%) 6 (55%)	11
		Plombier 1	C D N	1	1	1	1

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
45Z	Construc- tions	Serrurier 1	C D N	1	1	1	1
		Ponceur vernisseur 1	C D N	1	1	1	1
		Menuisier poseur 1	C D N	1	1	1	1
		Installateur sanitaire 2	C D N	2	2	1	2
		Chef d'atelier 1	C D N	1	1	1	1
		Monteur dépanneur en grue 1	C D N	1	1	1	1
		Electricien plombier 1	C D N	1	1	1	1
50Z	commerce et réparation automobile	Mécanicien auto 13	C D N	13	13	13	2 (15%) 11(85%)
		Chef d'atelier/ chef mécanicien PL et engins/ 3	C D N	3	2	1	3
		Carrossier 3	C D N	3	3	2	3
		Magasinier 2	C D N	2	2	1	2
		Mécanicien machines agricoles 2	C D N	1	1	2	2
		Peintre 2	C D N	2	2	2	2
		Représentant solvants et peintures 3	C D N	3	3	3	3
		Apprenti mécanicien 1	C D N	1	1	1	1
		Rénovateur moteur PL 1	C D N	1	1	1	1
		Garagiste 1	C D N	1	1	1	1

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
50Z	commerce et réparation automobile	Responsable vente véhicules accidentés 1	C D N	1	1	1	1
52C	Réparation d'articles personnels et domesti- ques	Frigoriste 1	C D N	1	1	1	1
		Dépanneur électro-ménager 2	C D N	2	2	1	2
		Technicien T vidéo 1	C D N	1	1	1	1
		Cordonnier 1	C D N	1	1	1	1
		Réparateur appareil domestique 1	C D N	1	1	1	1
60 A	Transports ferroviaires	Aiguilleur 1	C D N	1	1	1	1
		Cheminot/ conducteur petite loco/ conducteur train vapeur 3	C D N	3	1 2	3	3
		Surveillant de triage 1	C D N	1	1	1	1
60B	Autres transports terrestres	Chauffeur routier/ chauffeur livreur/chauffeur convoi exceptionnel/ chauffeur routier international 25	C D N	25	25	4 (16%) 2 (8%) 19 (76%)	25
		Chauffeur de bus 3	C D N	3	3	1 2	3
		Chauffeur livreur combustible/ livreur fuel/ livreur carburant 3	C D N	3	3	1 1 1	3
		Chauffeur de bus 3	C D N	3	3	1 2	3

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
60B	autres transports terrestres	Mécanicien/ mécanicien PL 2	C D N	2	2	2	2
64Z	Postes et télécom- munication	Monteur raccordeur en télécoms 1	C D N	1	1	1	1
		Peintre en bâtiment 1	C D N	1	1	1	1
74B	Sélection et fourniture de personnel	Intérimaire 1	C D N	1	1	1	1
		Intérimaire agricole 1	C D N	1	1	1	1
		Manceuvre 1	C D N	1	1	1	1
		Intérimaire TP 1	C D N	1	1	1	1
75Z	Administra- tion publique	Agent de service (collège/lycée) 2	C D N	2	2	2	2
		Agent de service propreté/ femme de service/ technicienne de surface 5	C D N	4	5	2 (40%) 2 (40%) 1 (20%)	5
		Agent de travaux à l'équipement 1	C D N	1	1	1	1
		Apprenti mécanicien 1	C D N	1	1	1	1
		Electricien communal 1	C D N	1	1	1	1
		Employé communal 1	C D N	1	1	1	1
		Entretien espaces verts/ jardinier qualifié 2	C D N	2	2	1	2
		Militaire chef d'équipe réparation véhicules 1	C D N	1	1	1	1

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
75Z	Administration publique	Militaire (mécanicien aviation) 1	C D N	1	1	1	1
		Militaire (radio morse/ télétypiste) 1	C D N	1	1	2	2
		Militaire (pilote) 1	C D N	1	1	1	1
		Militaire de carrière 14	C D N	14	14	2 (14%) 12 (86%)	14
		Ouvrier communal 3	C D N	2 1	3	1 1 1	3
		Vaguemestre 1	C D N	1	1	1	1
		Pompier 2	C D N	2	2	2	2
					2		2
80Z	Education	Agent d'entretien 1	C D N	1	1	1	1
		Ouvrier d'entretien et d'accueil 1	C D N	1	1	1	1
		Agent de service/ femme de service 3	C D N	3	3	3	3
85A	Santé	Agent d'entretien De service Femme de ménage, de service 10	C D N	10	10	6 (60%) 4 (40%)	10
		Agent hospitalier 2	C D N	2	2	2	2
		Aide pharmacien/pharmacien/prépa ratrice en pharmacie 6	C D N	6	6	1 5	6
		Aide soignante Stérilisation 1	C D N	1	1	1	1
		Aide soignante ASH 14	C D N	14	14	10 (71%) 4 (29%)	14

CODES NAF (France) en 85 postes		libellé professionnel nombre d'individus par libellé	Exposition : C=certain D=douteux N=nul				
Code NAF	Activités		PHYTO		CEM	SOLVANTS	NITRO
85A	Santé	Employé de blanchisserie/ de lingerie 2	C D N	2	2	1 1	2
		IDE anesthésiste/ urgence/ réanimation 4	C D N	4	4	4	4
		IDE 8	C D N	8	8	8	8
		Laborantine 1	C D N	1	1	1	1
93Z	Services personnels	Employée de pressing 2	C D N	2	2	2	2
		Ouvrier teinturerie 1	C D N	1	1	1	1
		Repasseuse 1	C D N	1	1	1	1
		Ouvrier teinturerie 1	C D N	1	1	1	1
95Z	Services domesti- ques	Teinturier Dégraisseur 1	C D N	1	1	1	1
		Aide à domicile/ aide ménagère 4	C D N	4	4	3 1	3
		Bonne à tout faire 4	C D N	4	4	4	4
		Employée de maison 18	C D N	18	18	1 (6%) 17 (94%)	18

ANNEXE 3

PROBABILITES D'EXPOSITION DU DOSSIER :

0 = Nulle
1 = Douteux
2 = Certain

FICHE DE SÉANCE DE GROUPE DE PILOTAGE

SÉANCE DU
NOM DU MÉDECIN

Numéro de dossier	1					2					3					4					5				
Situation Professionnelle	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Exposition Professionnelle																									
Phytosanitaires																									
Solvants																									
Nitrosamines																									
Champs électromagnétiques																									
Score Professionnel																									
Exposition Extraprofessionnelle																									
Phytosanitaires																									
Solvants																									
Champs électromagnétiques																									
Score Extraprofessionnel																									
Score Total																									

Faut-il faire appel à un expert : Oui ☐

Non ☐

GRILLE DE SÉANCE

Annexe 4 : Exemple de Matrice emploi exposition portant sur 213 individus ayant exercé dans la même catégorie socio-professionnelle (Code NAF)

Code NAF	dénomination	Nb individus	Phytosanitaires			CEM			Solvants			Nitrosamines		
			Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane
01Z	Agriculture, sylviculture, et pêche	34	30	54,3 $\pm$ 34,1	59 (0-99)	32	25,94 $\pm$ 22,18	34,50 (0-60)	30	46,17 $\pm$ 41,15	58 (0-99)	32	0	0
17Z	Industrie textile	8	6	0	0	6	0	0	6	12 $\pm$ 29,39	0 (0-72)	6	0	0
22Z	Edition, imprimerie, reproduction	5	2	0	0	2	0	0	2	27 $\pm$ 18,38	27 (14-40)	2	0	0
26Z	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	6	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0	0
28A	Transformation des métaux	4	3	0	0	3	0	0	3	22 $\pm$ 38,10	0 (0-66)	3	0	0
45Z	construction	20	11	0	0	11	3,64 $\pm$ 12	0 (0-40)	11	26,73 $\pm$ 35,53	0 (0-88)	11	0	0
50Z	Commerce et réparation automobile	8	7	7,71 $\pm$ 20,41	0 (0-54)	7	13,43 $\pm$ 23,29	0 (0-54)	7	52,29 $\pm$ 19,64	54 (20-82)	7	4,28 $\pm$ 11,34	0 (0-30)
52A	Commerce de détail en magasin non spécialisé	13	9	0	0	9	0	0	9	0	0	9	0	0

Code NAF	dénomination	Nb individus	Phytosanitaires			CEM			Solvants			Nitrosamines		
			Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane	Nb individus codés	Moyenne $\pm$ ET	Valeur Médiane
52B	Commerce de détail en magasin spécialisé et hors magasin	15	7	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0
55Z	Hôtels et restaurants	6	5	0	0	5	0	0	5	3,80 $\pm$ 6,10	0 (0-14)	5	0	0
60B	Autres transports terrestres	8	7	0	0	7	0	0	7	19,14 $\pm$ 33,30	0 (0-78)	7	0	0
65Z	Intermédiation financière	5	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
75Z	Administration publique	18	14	3,28 $\pm$ 12,30	0(0-46)	14	0	0	14	4,07 $\pm$ 8,65	0 (0-24)	14	0	0
80Z	éducation	21	15	0	0	15	4,80 $\pm$ 18,60	0(0-72)	15	4,80 $\pm$ 18,60	0 (0-72)	15	0	0
85A	santé	20	19	0	0	19	0	0	19	23,21 $\pm$ 23,14	14 (0-68)	19	0	0
95Z	Services domestiques	7	7	0	0	7	0	0	7	19 $\pm$ 10,70	20 (5-30)	7	0	0

Commentaires

Moyenne, écart types et valeur médiane concernent les **scores d'exposition professionnelle**, donnés par la relation : **score d'exposition professionnelle** "**score_p**" = **somme des indices d'exposition professionnel (niveau d'exposition x durée d'exposition)** pour chaque facteur de risque "phytosanitaires", "CEM", "Solvant", "nitrosamines".

On considère ici les scores d'exposition professionnelle qui concernent 213 individus chez les cas et témoins ayant travaillé dans une catégorie socio-professionnelle **unique** au cours de leur carrière professionnelle.

Ultérieurement, ce tableau tiendra compte des scores d'expositions des individus cas ou témoins ayant fait partie de plusieurs catégories professionnelles au cours de leur cursus laboris, une fois toutes les inclusions terminées dans l'étude.

Les scores significatifs ont été surlignés dans ce tableau (moyennes, écarts types "ET" et valeurs médianes).

Concernant les phytosanitaires, la catégorie professionnelle la plus exposée est l'"agriculture, sylviculture et pêche" (moyenne 54,3) : cette catégorie est également une des plus exposée pour des facteurs confondants tels les champs électromagnétiques (moyenne 25,93) et les solvants (moyenne 46,7).

Concernant les solvants, la catégorie la plus exposée et de façon significative est le "commerce et la réparation automobile", avec une moyenne de 52,29. Les secteurs de la "santé" et des "services domestiques" sont également exposés de façon significative (moyennes de 23,21 et 19 respectivement).

**Annexe 5 Exemple de nomenclature française ou CODE NAF en 85 postes
(extrait)**

Code NAF en 85 postes	CODES NAF (France) Activités
01Z	Agriculture, chasse, services annexes
02Z	Sylviculture, exploitation forestière, services annexes
05Z	Pêche, aquacultures
10Z	Extraction de houille, de lignite et de tourbe
11Z	Extraction d'hydrocarbures, services annexes
12Z	Extraction de minerai d'uranium
13Z	Extraction de minerais métalliques
14Z	Autres industries extractives
15A	Industries de la viande et du lait
15B	autres industries alimentaires
15C	Industries des boissons
16Z	Industrie du tabac
17Z	Industrie textile
18Z	Industrie de l'habillement et des fourrures
19Z	Industrie du cuir et de la chaussure
20Z	Travail du bois et fabrication d'articles en bois
21Z	Industrie du papier et du carton
22Z	Edition, imprimerie, reproductions
23Z	Cokéfaction, raffinage, industries nucléaires
24B	Industrie pharmaceutiques, de la parfumerie et des produits d'entretien
24A	Chimie, parachimie
25A	Industrie du caoutchouc
25B	Transformation des matières plastiques
26Z	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques
27Z	Métallurgie
28A	Travail des métaux
28B	Chaudronnerie, fabrication de structures métalliques
29C	Fabrication d'appareils domestiques
29A	Fabrication de machines et équipements professionnels
29B	Fabrication d'armes et de munition
30Z	Fabrication de machines de bureau et de matériel informatique
31A	Fabrication de moteurs, de génératrices et de transformateurs électriques
31B	Fabrication de matériel électrique
32A	Fabrication de composants électroniques
32B	Fabrication d'appareils d'émission et de transmission

Annexe 6:

CLASSEMENT DU CIRC

Groupe 1 - L'agent (le mélange) est cancérogène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont cancérogènes pour l'homme :

Il existe des preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'homme
Exceptionnellement, un agent peut être placé dans cette catégorie si les preuves chez l'homme ne sont pas tout à fait suffisantes mais suffisantes chez l'animal et qu'il existe des preuves solides indiquant que le mécanisme de cancérogenèse impliqué est transposable à l'homme.

Groupe 2

Cette catégorie comprend les agents, mélanges et circonstances d'exposition pour lesquels, au maximum, on a obtenu des preuves de cancérogénicité pour l'homme presque suffisantes et, au minimum, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'homme mais on a des preuves de cancérogénicité chez l'animal d'expérience. Ces agents, mélanges et circonstances d'exposition sont classés soit dans la catégorie 2A (probablement cancérogènes pour l'homme), soit dans la catégorie 2B (peut-être cancérogènes pour l'homme) sur la base de données épidémiologiques et expérimentales et d'autres renseignements pertinents.

Groupe 2A - L'agent (le mélange) est probablement cancérogène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont probablement cancérogènes pour l'homme :

On dispose de preuves limitées de cancérogénicité chez l'homme et de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal. Dans certains cas, peuvent être classés dans cette catégorie, les agents pour lesquels les preuves de cancérogénicité sont insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal, accompagnées de preuves solides indiquant que le mécanisme de cancérogenèse impliqué est transposable à l'homme. Exceptionnellement, un agent, un mélange ou des circonstances d'exposition peuvent être classés dans cette catégorie uniquement sur la base de preuves limitées chez l'homme.

Groupe 2B - L'agent (le mélange) est peut-être cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition donnent lieu à des expositions qui sont peut-être cancérigènes pour l'homme.

On dispose de preuves limitées de cancérigénicité chez l'homme mais de preuves pas tout à fait suffisantes de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire. On peut également y faire appel lorsque l'on dispose de preuves insuffisantes de cancérigénicité chez l'homme mais des preuves suffisantes chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe un agent, un mélange ou des circonstances d'exposition pour lesquels on dispose de preuves insuffisantes d'une action cancérigène chez l'homme mais de preuves limitées de cancérigénicité chez l'animal d'expérience, corroborées par d'autres données.

Groupe 3 - L'agent (le mélange ou les circonstances d'exposition) ne peut être classé quant à sa cancérigénicité chez l'homme:

Les agents, mélanges et circonstances d'exposition sont placés dans cette catégorie quand ils ne se rattachent à aucun autre groupe.

Les preuves sont insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal. Exceptionnellement, peuvent être placés dans ce groupe des agents pour lesquels les preuves sont insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal mais pour lesquels il existe des preuves solides montrant que le mécanisme de cancérigénicité ne peut être extrapolé à l'homme. Sont également classés dans ce groupe les agents ne pouvant être classés dans aucun autre.

Groupe 4 - L'agent (le mélange) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme :

Il existe des indications d'une absence de cancérigénicité chez l'homme et l'animal. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe des agents pour lesquels les preuves sont insuffisantes chez l'homme mais pour lesquels chez l'animal une absence de cancérigénicité , étayée par de nombreuses autres données , a été mise en évidence.





VU

NANCY, le **6 OCTOBRE 2001**

Le Président de Thèse

NANCY, le **24 OCTOBRE 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **G. PETIET**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **26 OCTOBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
PAR DÉLÉGATION

Professeur **M. GABRIEL**

RÉSUMÉ

Après avoir présenté dans une revue de bibliographie l'intérêt des matrices emploi-exposition dans l'étude des effets sur l'homme des champs électromagnétiques et des produits phytosanitaires, l'auteur expose les principes de l'élaboration d'une matrice dans le cadre d'une enquête cas-témoins menée dans la région Est de la France sur les tumeurs cérébrales malignes primitives chez l'adulte et l'exposition professionnelle aux phytosanitaires.

Une forte présomption de relation causale existe entre excès de risque de cancer du cerveau et exposition à ces substances mais également aux champs électromagnétiques, aux solvants, et aux nitrosamines. Une revue de littérature épidémiologique est mise à jour et conforte l'hypothèse d'un lien entre l'exposition professionnelle à certains de ces facteurs et la survenue de tumeurs cérébrales : les rapports de cause à effet entre exposition aux champs électromagnétiques et ces lésions semblent à ce jour trop inconsistants, particulièrement vis-à-vis de ceux émis par les téléphones cellulaires, mais en revanche les liens avec l'exposition aux phytosanitaires, aux solvants et aux nitrosamines semblent plus solides. La responsabilité d'une substance précise est cependant difficile à cerner. Certains solvants et des nitrosamines contaminent en effet fréquemment la composition des phytosanitaires et pourraient avoir une toxicité supérieure vis-à-vis de ces derniers. Les études font d'autre part état de la nocivité de solvants spécifiques dont certains sont parfois présents dans les peintures.

L'auteur présente enfin le protocole mis en place pour évaluer et valider les expositions professionnelles et extra-professionnelles aux facteurs de risque décrits plus haut dans le cadre de l'enquête cas-témoins. Une première ébauche de matrice emploi-exposition est présentée en annexe qui évalue l'exposition à ces facteurs selon les catégories socioprofessionnelles notées dans les historiques professionnels de sujets inclus dans l'étude.

Malignant brain tumours and pesticides. Job-exposure matrix, bibliography update. Group dynamics as part of a East France case-control study.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2001

MOTS-CLEFS : MATRICE EMPLOI-EXPOSITION / TUMEUR CÉRÉBRALE / EXPOSITION PROFESSIONNELLE / PHYTOSANITAIRE / CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES / SOLVANT / NITROSAMINE/ TELEPHONE CELLULAIRE / PEINTURE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex