



Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université

Exposition à des pesticides et à des animaux chez des patients affectés par un lymphome non hodgkinien : Etude pilote par sous-groupes histologiques

Myriam ARAS et Aurélie JEANNE ;

Co-auteurs : François EISINGER, Gauthier BELLAGAMBA, Sylvain
GARCIAZ, Réda BOUABDALLAH et Marie-Pascale LEHUCHER

Mardi 24 Septembre 2013
Société de Médecine du Travail PACA

Plan

- Introduction
 - Pesticides
 - Animaux
 - Objectifs
- Matériels et Méthodes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion

Introduction

- Lymphomes non-Hodgkiniens (LNH)
 - Variation de l'incidence et des étiologies en fonction des sous-groupes histologiques
 - En France :
 - 1980→2005, taux d'incidence standardisé (monde) X 2
 - 2005 : 6^{ème} rang des cancers les plus fréquents
 - Etiologies connues :
 - Hérité
 - Agents infectieux
 - Dysimmunité, immunodépression
- } explication partielle de l'augmentation

⇒ Nécessité d'une recherche étiologique

⇒ D'autres étiologies à explorer : environnementales et professionnelles

Pesticides

- $\approx 40^{\text{aine}}$ cancérigènes potentiels
 - Arsenic : seul cancérigène avéré selon le CIRC
 - Insecticides non arsenicaux, 1 fumigant, 1 fongicide :
Cancérigènes probables
- Translocation (14;18) :
 - Fréquence chez patients atteints d'un LNH > population générale
 - Lien établi chez patients **LNH t(14;18)+** et l'exposition à des pesticides (Chui *et al.* 2006)
- Nombreuses études évaluant le lien entre l'exposition à des pesticides et les LNH → résultats discordants

Animaux

- Professions associées à un risque accru de LNH
 - Professionnels de l'agriculture, notamment les éleveurs
 - Enseignants
 - Imprimeurs
- Parmi les professions exposant à des animaux
 - Elevage
 - Professions de la filière de la viande
 - Vétérinaires
- Exposition domestique
- Bétail, animaux à plumes
- Hypothèse virologique sous-jacente mais non vérifiée

Objectifs

- Objectif principal pesticides :
 - Déterminer s'il existe un lien entre exposition à des pesticides et un sous-groupe histologique de LNH
- Objectif principal animaux :
 - Déterminer s'il existe un lien entre exposition professionnelle ou domestique à des animaux et un sous-groupe histologique de LNH

Objectifs

- Objectifs secondaires pesticides
 - Evaluer s'il existe un lien entre l'exposition à des pesticides et :
 - la nature phénotypique B (LNH B) ou T (LNH T) des LNH
 - les caractéristiques cellulaires (grandes ou petites cellules) au sein des LNH B
- Objectifs secondaires animaux
 - Evaluer s'il existe un lien entre l'exposition professionnelle ou domestique à des animaux et :
 - la nature phénotypique B (LNH B) ou T (LNH T) des LNH
 - les caractéristiques cellulaires (grandes ou petites cellules) au sein des LNH B
 - En cas de lien avéré, étude du lien avec l'exposition à des animaux à plumes et à du bétail

Matériels et Méthodes

- Lieu de l'étude et population étudiée :
 - **Etude pilote** descriptive et analytique, rétrospective et monocentrique
 - Lieu : Institut Paoli-Calmettes (IPC)
 - Distribution d'un questionnaire : Juin 2011 à Juin 2012
 - Lettre d'information, accord nécessaire
- Sous-groupes de LNH sélectionnés :
 - Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB)
 - Lymphomes folliculaires (LF)
 - Lymphomes non-Hodgkiniens indolents non folliculaires (LNHINF)
 - Zone marginale, manteau, lymphocytaire, Waldenström
 - LNH T

(Selon classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS))

Matériels et Méthodes

- Critères d'inclusion :
 - Etre âgé de plus de 18 ans
 - Etre domicilié en France
 - Recevoir des soins pour un des LNH sélectionnés à l'IPC (cas prévalents)
- Critères de non-inclusion :
 - Refus de participation
 - Présence d'un facteur de risque (FDR) à forte imputabilité étiologique (Burkitt, Richter, post-greffe, sida, zone irradiée)
- Critères d'exclusion :
 - Manque de données concernant le diagnostic histologique précis
 - Données insuffisamment renseignées

Matériels et Méthodes

- Questionnaire :
 - Données sociodémographiques des patients
 - FDR potentiels connus ou supposés (présents avant le diagnostic de LNH)
 - Données sur l'exposition à des pesticides
- Feuillet médical :
 - Caractéristiques des LNH
 - Résultats des sérologies

Matériels et Méthodes

- Focus particulier sur l'exposition à des pesticides :
 - Contexte d'utilisation : professionnel et/ou domestique
 - Types de pesticides utilisés : insecticides, herbicides, indéterminés
 - Fréquence et durée d'utilisation
 - Traitement éventuel d'animaux par des pesticides (antipuces, antitiques, ...) et fréquence d'utilisation
 - Equipements de protection collective et individuelle utilisés

Matériels et Méthodes

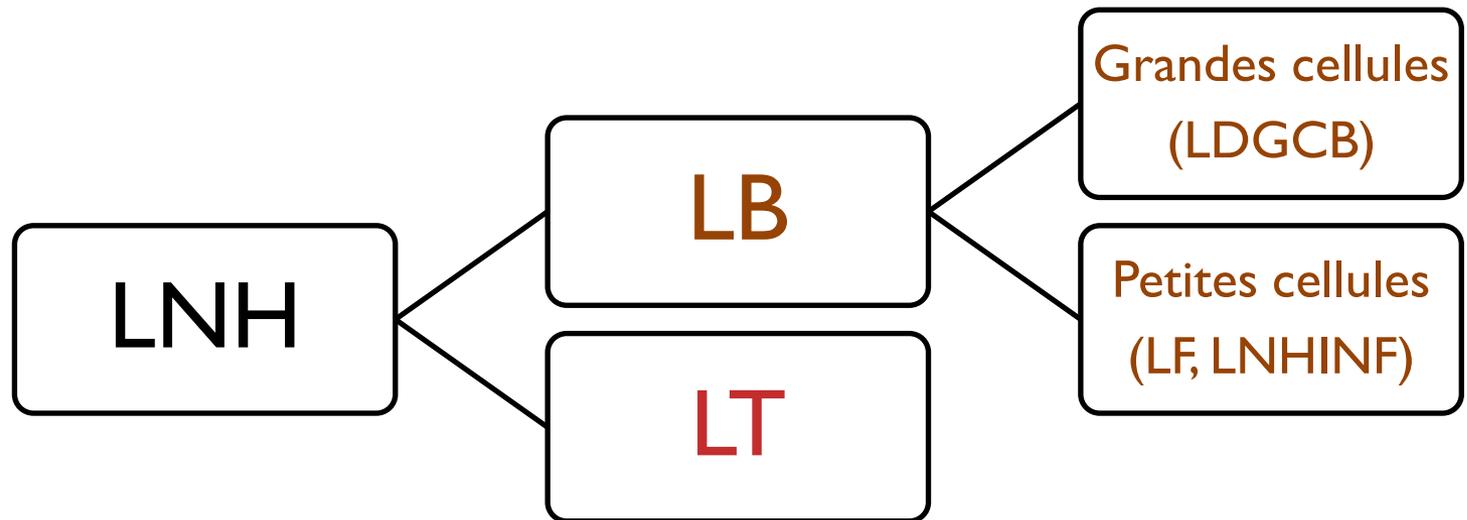
- Focus particulier sur l'exposition à des animaux :
 - Exposition à des animaux, morts ou vivants, antérieure au diagnostic de LNH, et ayant duré au moins un an :
 - Exposition professionnelle et/ou domestique
 - Espèces des animaux

Matériels et Méthodes

- Analyse des données :
 - Moyennes et écart-types pour les variables quantitatives
 - Pourcentages pour les variables qualitatives
 - Tests de Fischer ou de Pearson pour les comparaisons
 - Seuil de significativité : 5%

Matériels et Méthodes

- Plan d'analyse :



LNH : Lymphomes non-Hodgkiniens ; LNH B : Lymphomes B ; LNH T : Lymphomes T ; LDGCB : Lymphomes diffus à grandes cellules B ; LF : Lymphomes folliculaires ; LNHINF : LNH indolent non folliculaires

Résultats

- 290 patients sollicités
 - 16 refus de participation
 - 13 exclusions :
 - 3 sida, 1 Richter, 1 en zone irradiée
 - 5 données diagnostiques insuffisantes
 - 1 agrégation de diagnostiques hématologiques
 - 1 données insuffisamment renseignées
 - 1 redressement diagnostique
- Au total, 261 patients ont participé à cette étude

❖ Caractéristiques sociodémographiques

- Hommes : 52,9%
- Moyenne d'âge : 61,4 ans
- Lieu de vie : Provence-Alpes-Côte-d'Azur (87,7%)
- Catégories socio-professionnelles dominantes :
 professions intermédiaires (23,4%)
 employés (21,1%)

❖ Caractéristiques des LNH : LF (40,2%)

❖ FDR potentiels connus ou supposés

- Tabac : 58,2%
- Alcool : 26,4%
- Antécédents (ATCD) de pathologies chroniques : 2/3
- IMC moyen : 25,3kg/m²
- ATCD de cancer : 13,4%
- ATCD familiaux de cancer : 74,3%

❖ Etude du lien entre l'exposition à des pesticides et sous-groupes histologiques de LNH

Nombre de patients exposés à des pesticides par sous-groupes de LNH

	Effectif Global	LDGCB	LF	LNHINF	LNH T
Effectif (n,%)	261	73 (28,0%)	105 (40,2%)	66 (25,3%)	17 (6,5%)
Exposition à des pesticides (n,%)					
Exposés	82 (31,4%)	27	33	19	3
-Insecticides (I)	32 (12,3%)	10	13	8	1
-Herbicides (H)	15 (5,7%)	8	5	2	0

n : nombre ; % : pourcentage ;

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;

LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ;

LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T

❖ Etude du lien entre l'exposition à des pesticides et sous-groupes histologiques de LNH

Nombre de patients exposés à des pesticides par sous-groupes de LNH

	Effectif Global	LDGCB	LF	LNHINF	LNH T
Effectif (n,%)	261	73 (28,0%)	105 (40,2%)	66 (25,3%)	17 (6,5%)
Exposition à des pesticides (n,%)					
Exposés	82 (31,4%)	27	33	19	3
-Insecticides (I)	32 (12,3%)	10	13	8	1
-Herbicides (H)	15 (5,7%)	8	5	2	0

n : nombre ; % : pourcentage ;

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;

LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ;

LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T

Résultats des tests statistiques sur la comparaison des expositions à des pesticides entre les catégories de lymphomes non-Hodgkiniens

Exposition testée	LDGCB/LF/ LNHINF/LNH T	LNH B/LNH T	LNHB : Grandes cellules/Petites cellules
	p*	p*	p*
Pesticides			
Exposés	0,43	0,28	0,37
-Insecticides	0,85	0,7	0,8
-Herbicides	0,12	0,6	0,07

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;
LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ; LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T; LNH B : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type B

*Test significatif si $p < 0,05$

Résultats des tests statistiques sur la comparaison des expositions à des pesticides entre les catégories de lymphomes non-Hodgkiniens

Exposition testée	LDGCB/LF/ LNHINF/LNH T	LNH B/LNH T	LNHB : Grandes cellules/Petites cellules
	p*	p*	p*
Pesticides			
Exposés	0,43	0,28	0,37
-Insecticides	0,85	0,7	0,8
-Herbicides	0,12	0,6	0,07

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;
LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ; LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T; LNH B : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type B

*Test significatif si $p < 0,05$

❖ Etude du lien entre l'exposition professionnelle ou domestique à des animaux et sous-groupes histologiques de LNH

Nombre de patients exposés à des animaux par sous-groupes de LNH

	Effectif Global	LDGCB	LF	LNHINF	LNH T
Effectif (n,%)	261 (100,0%)	73 (28,0%)	105 (40,2%)	66 (25,3%)	17 (6,5%)
<u>Exposition à des animaux: (n,%)</u>					
Exposés	193 (73,9%)	48 (65,8%)	83 (79,0%)	49 (74,2%)	13 (76,5%)
Non exposés	67 (25,7%)	25 (34,2%)	22 (21,0%)	16 (24,2%)	4 (23,5%)
Donnée inconnue	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Professionnelle :					
Exposés	13 (5,0%)	4 (5,5%)	9 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Animaux à plumes	4 (1,5%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Bétail	8 (3,1%)	3 (4,1%)	5 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Domestique :					
Exposés	189 (72,4%)	46 (63,0%)	81 (77,1%)	49 (74,2%)	13 (76,5%)
- Animaux à plumes	39 (14,9%)	14 (19,2%)	17 (16,2%)	8 (12,1%)	0 (0,0%)
- Bétail	13 (5,0%)	6 (8,2%)	4 (3,8%)	3 (4,5%)	0 (0,0%)

n : nombre ; % : pourcentage ;

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;

LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ;

LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T

Résultats des tests statistiques sur la comparaison des expositions à des animaux entre les catégories de lymphomes non-Hodgkiniens

Exposition testée	LDGCB/LF/LNHINF/LNH T	LNH B/LNH T	LNH B Grandes cellules/LNH B Petites cellules
	p*	p*	p*
Professionnelle	0,06 ←	0,4	0,8
Domestique	0,19	0,75	0,04 ←
- Animaux à plumes			0,58
- Bétail			0,43

LDGCB : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B ; LF : Lymphomes Folliculaires ;
 LNHINF : Lymphomes Non-Hodgkiniens Indolents Non Folliculaires ; LNH T : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type T; LNH B : Lymphomes Non-Hodgkiniens de type B

*Test significatif si $p < 0,05$

Discussion : Pesticides

- Absence de lien entre l'exposition à des pesticides et un sous-groupe histologique de LNH
→ Etude européenne (Cocco *et al.*, 2013) : même conclusion
- Probable influence de l'exposition à des herbicides sur les LDGCB
→ Origine multifactorielle de la lymphomagenèse :
 - Autres expositions prof. (substances potentiellement cancérigènes)
 - Contamination de certains herbicides par les dioxines

Discussion : animaux

- Pas de lien entre exposition professionnelle ou domestique à des animaux et le phénotype B ou T des LNH
- Bien qu'il n'existe pas de lien évident entre l'exposition professionnelle ou domestique à des animaux et un des 4 sous-groupes histologiques de LNH, l'exposition domestique semble moins fréquente parmi les LDGCB

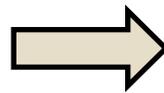
Discussion

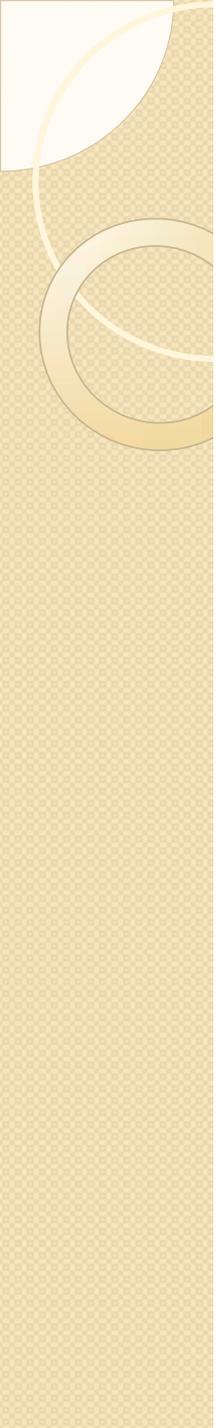
- Limites de l'études :
 - Portée limitée : étude descriptive, monocentrique, faible nombre de patients étudié
 - Biais de mémorisation possible
 - Multiplicité des expositions non prise en compte (animaux)
 - Multiplicité des tests statistiques
 - Hypothèse admise / distribution histologique

- Néanmoins :
 - Etude pilote :
 - Emettre des précautions à respecter
 - Etude de plus grande échelle et de meilleur niveau de preuve
 - (Région la plus agricole en France : Centre)

Conclusion

- Absence de lien significatif entre l'exposition à des pesticides ou à des animaux et la survenue d'un sous-groupe de LNH
- A étudier :
 - Lien potentiel entre le facteur "exposition à des herbicides" et les LDGCB
 - L'exposition aux animaux de compagnie

 Nécessité de nouveaux travaux prospectifs, multicentriques et à plus grande échelle



Merci de votre attention