

Exposome et risque de cancer : de la méthode, de la méthode et encore de la méthode

Catherine Hill

Catherine.hill@gustaveroussy.fr

Exposome et risque de cancer

L'exposome est un concept englobant la totalité des expositions à des facteurs environnementaux, c'est-à-dire non génétiques, que subit un organisme humain depuis sa conception jusqu'à sa fin de vie, en passant par le développement in utero, complétant l'effet du génome.

Pour évaluer le risque de cancer associé à une exposition on peut faire des études in vitro, in vivo chez l'animal, et enfin chez l'homme.

Etudes chez l'homme : expérimentales ou observationnelles

L'étude du risque de cancer chez l'homme est rarement expérimentale donc quand on étudie par exemple le risque de cancer en fonction de la consommation d'alcool dans une population, les résultats sont perturbés par les différences d'exposition à de nombreux autres facteurs dans les différentes strates de population définies par leur niveau de consommation d'alcool.

Le modèle expérimental serait un essai randomisé dans lequel divisée en deux par tirage au sort, une population serait exposée au facteur E et l'autre population ne le serait pas.

Cependant la randomisation mendélienne permet ce type d'étude.

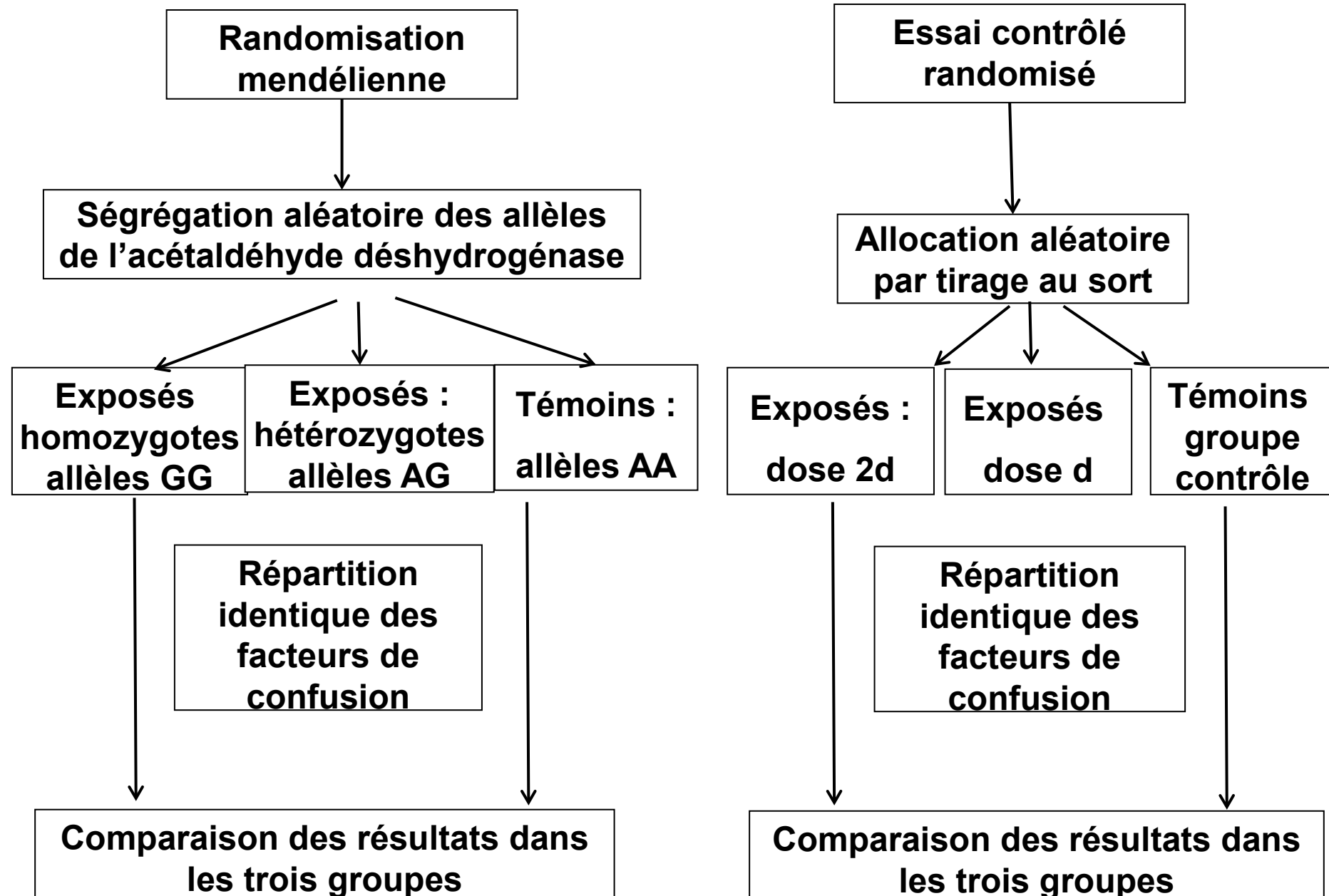
Principe de la randomisation mendélienne, expliqué sur un exemple

Le variant ADH1B du gène de l'alcool déshydrogénase est repéré par le SNP (Single nucléotide polymorphisme) rs1229984. La mutation G → A accélère la transformation de l'alcool en acétaldéhyde, or l'accumulation d'acétaldéhyde est inconfortable. La fréquence de A en Chine est 69%.

Etude sur les effets de la consommation d'alcool sur les risques

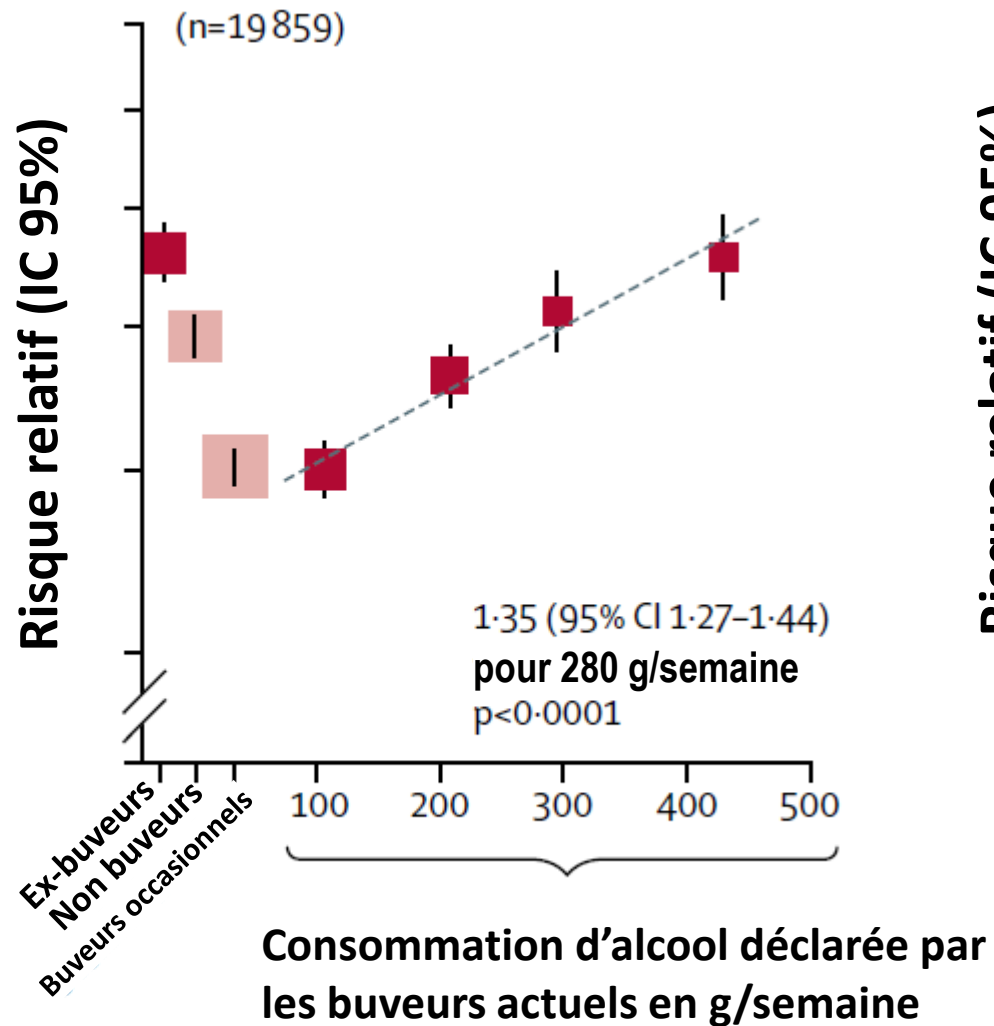
cardiovasculaires en Chine

Source : Millwood et al.
Lancet 2019

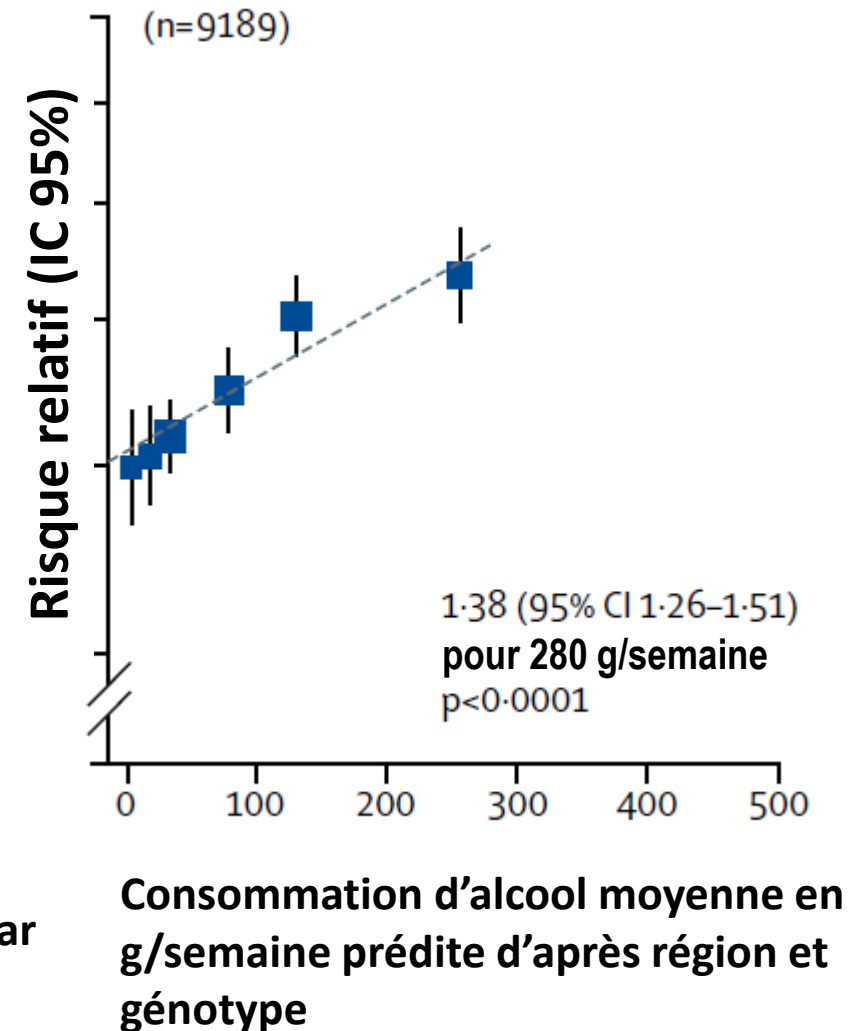


Accident Vasculaire Cérébral

Epidémiologie conventionnelle



Epidémiologie génétique



Erreur de raisonnement n°1

Négliger des données parce qu'elles ne sont pas expérimentales alors que l'expérimentation est impossible

La toxicité in utero d'un médicament, une fois qu'elle est suspectée, ne peut pas être étudiée dans un essai randomisé. L'erreur a retardé la reconnaissance de la toxicité in utero du valproate de sodium (dépakine, dépakote, dépamide), et des autres antiépileptiques.

La pholcodine, composant de certains antitussifs, sensibilise aux curarisants, donc conduit à des accidents d'anesthésie. On ne peut pas faire d'essai randomisé. Deux enquêtes comparant les expositions antérieures à la pholcodine chez des patients ayant eu un accident après anesthésie avec curarisant et chez des patients avec anesthésie avec curarisant sans accident ont démontré l'excès de risque. L'erreur a retardé le retrait de la pholcodine du marché ([Floorvag & Johansson. Br J Anaesthesia 2023](#)).

L'augmentation du risque de méningiome associée aux progestatifs a peut-être tardée à être reconnue pour la même raison.

Erreur de raisonnement n°2

Négliger des données observationnelles parce qu'elles proviennent d'une étude rétrospective au lieu d'une étude prospective

La plupart des cliniciens pensent les enquêtes prospectives plus fiables que les enquêtes rétrospectives, et beaucoup de publications de résultats d'enquêtes rétrospectives concluent qu'il faudrait des études prospectives.

Mais les enquêtes prospectives sont longues : il faut interroger des personnes en bonne santé sur leurs expositions et les suivre ensuite pour étudier leurs risques, souvent en les réinterrogeant sur leurs expositions.

Les enquêtes rétrospectives sont d'autant plus fiables que les expositions sont faciles à objectiver rétrospectivement. Parmi les résultats fiables de ce type d'enquête, on peut citer : Des enquêtes sur les expositions professionnelles aux radiations ionisantes, ...

Des enquêtes sur les risques médicaux

- Divers cancers après exposition in utero au diéthylstilbestrol [Herbst et al. NEJM 1971](#)
- Méningiome après traitement par progestatifs (Androcure, ...) [Gil et al. BJCP 2011](#), [Weill et al. BMJ 2021](#), [Roland et al. BMJ 2024](#).
- Cancer de l'endomètre après exposition au tamoxifène
- Leucémies après irradiation diagnostique
- etc.

Exemple historique d'enquête cas-témoin

Risque d'adénocarcinome du vagin chez des femmes jeunes et exposition in utero au diéthylstilbestrol.

L'adénocarcinome du vagin est rare chez les femmes jeunes.

Huit cas d'adénocarcinome du vagin ont été observées chez des patientes âgées de 15 à 22 ans nées dans des hôpitaux de Nouvelle Angleterre entre 1946 et 1951.

Quatre témoins ont été appariées à chaque cas sur la maternité et la date de naissance, il y a 32 donc témoins.

Les saignements maternels pendant la grossesse et les pertes de grossesse antérieures étaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins.

7 des 8 mères de patientes atteintes d'un carcinome avaient été traitées par du diéthylstilbestrol au cours du premier trimestre de la grossesse à comparer à 0 sur 32 mères du groupe témoin.

Exposition in utero au DES	Adéno-carcinome du vagin	Témoin apparié
Oui	7	0
Non	1	32
Total	8	32

$P < 0,00001$

Source : [Herbst et al. N Engl J Med 1971;284:878-881.](#)

Méningiome après exposition à des progestatifs

Deux enquêtes de cohorte espagnole (Gil et al. 2011, et française (Weill et al. 2021) et une enquête cas-témoin française (Roland et al. 2024) à partir des données de remboursement et de traitements

Progestatif	Méningiome (18 061)	Témoins (190 305)	Odds ratio (Intervalle de confiance à 95%
Acétate de cyprotérone	891	256	
Acétate de médroxyprogestérone	9	11	
Acétate de nomegestrol	925	1121	
Acétate de chlormadinone	628	946	
Medrogestone	42	79	
Promegestone	83	225	
Dispositif intra utérin 13,5 mg LNG	10	48	
Progestérone sous cutanée	90	503	
Dudrogestérone	156	990	
Spironolactone	264	1473	
Dispositif intra utérin 52mg LNG	566	3888	
Progestérone orale ou intravaginale	329	2149	
Roland et al. BMJ 2024			

Acétate de cyprotérone	Méningiome	Personnes- années	Risque relatif
Non	452	6 807 220	1
Dose <50 mg	0	67 272	0
Dose=50mg	4	6 663	11,4

p< 0,0001 Gil et al. BJCP 2011

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Méningiome opéré ou irradié	Incidence pour 100 000 personnes- années	Risque relatif ajusté
<3g	20	4,5	1
3g-5,9	2	3,7	1,1
6 à 11,9	6	7,6	2,2
12 à 35,9	30	26	6,4
36 à 59,9	16	54,4	11,3
60 & +	15	129,1	21,7

Weill et al. BMJ 2021

Ventes de progestatif oral en 2019

100000

80000

60000

40000

20000

0

- Cyprotérone
- Médroxyprogestérone oral
- Nomegestrol
- Chlormadinone
- Médrogestone
- Promegestone
- Dydrogestérone
- Norethisterone
- Dienogest

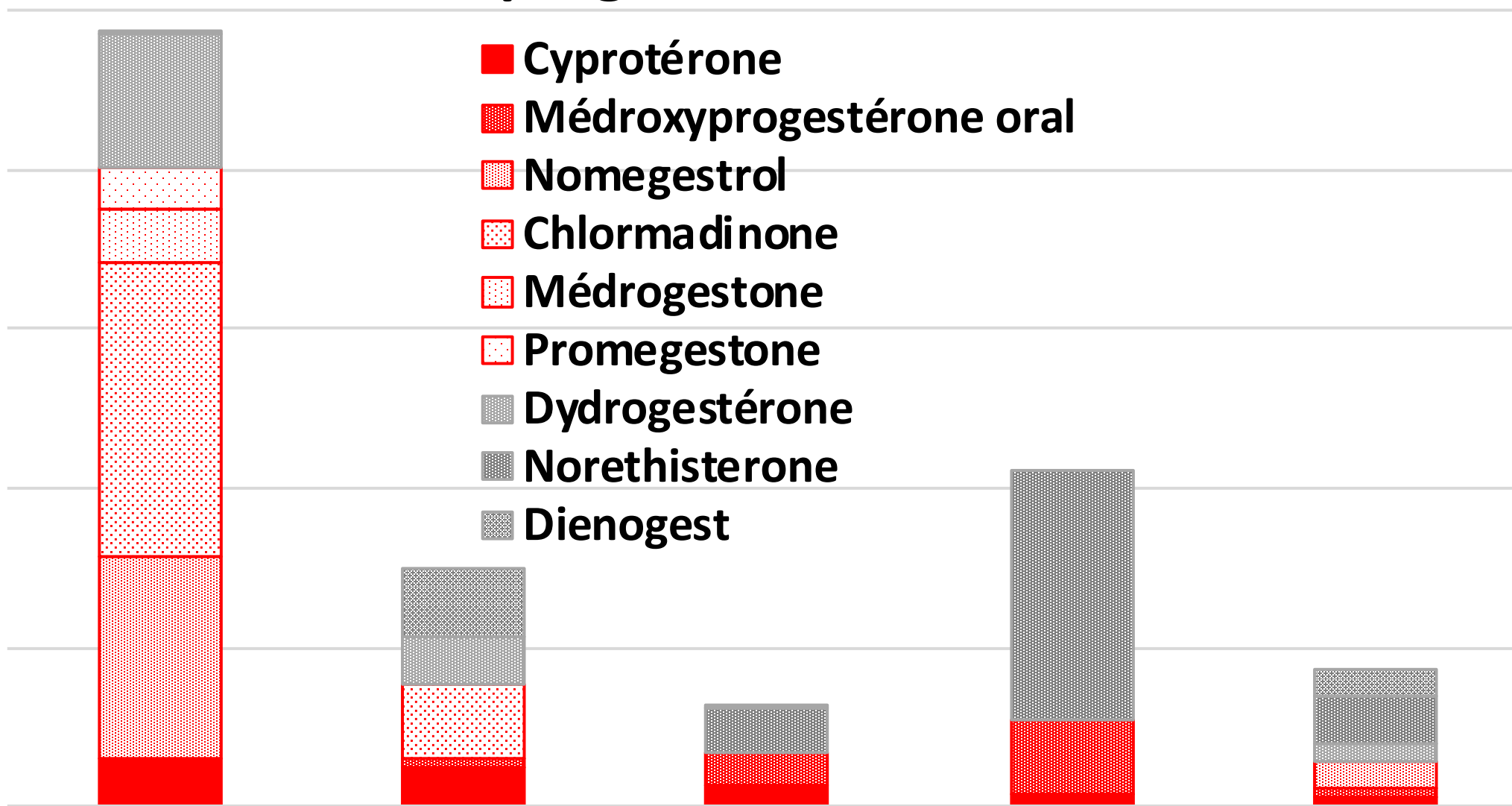
France

Allemagne

Espagne

Royaume Uni

Italie



Erreur de raisonnement n°3

Répondre à une alerte en prenant une mesure dérisoire

- A la suite de signalements de méningiomes chez des personnes traitées par Androcure, l'ANSM a déclaré **qu'un méningiome était une contre-indication à l'acétate de cyprotérone princeps** et que sa survenue devait entraîner l'arrêt du traitement en 2011, contre-indication étendue aux génériques (2013). Le risque de méningiome figure dans la notice du médicament depuis 2011. En février 2020, l'agence européenne a restreint les indications au traitement du cancer de la prostate et de l'hirsutisme résistant à tous les autres traitements. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/androcur-et-risque-de-meningiome>
- A la suite de l'alerte sur la pholcodine augmentant le risque d'accident d'anesthésie avec curarisant, l'ANSM a rendu la pholcodine disponible seulement sur prescription médicale en 2011. En 2022 la pholcodine a été retirée du marché français <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine>

Les difficultés et les erreurs d'interprétation

Difficulté d'interprétation: exemple des études sur la cancérogénicité du glyphosate

Erreurs d'interprétations :

- Surinterpréter les résultats
- Invoquer des mécanismes improbables
- Croire en tous les signaux publiés sans prendre en compte la multiplicité des tests statistiques : glyphosate et cancer chez l'animal
- Sans vérifier la cohérence des données disponibles ou attendre confirmation.

Difficultés d'interprétation

En 2015 Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a conclu que le glyphosate était probablement cancérigène pour les humains

En 2023 l'Autorité Européenne pour la Sécurité de l'Alimentation (European Food Safety Authority, EFSA) a conclu que « le glyphosate ne répondait pas aux critères pour être classé comme une substance cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction », et a renouvelé son autorisation pour 10 ans.

Entre ces deux dates, plusieurs méta-analyses et revues des données ont été publiées avec des conclusions contradictoires. L'essentiel du débat porte sur deux risques :

- Le risque de lymphome non hodgkinien chez les personnes exposées professionnellement au glyphosate, étudié dans des enquêtes épidémiologiques
- Le risque de tumeur chez les rats et les souris exposés au glyphosate

Les enquêtes épidémiologiques

- **Sept publications d'enquêtes cas-témoin dans divers pays. Dans ces enquêtes on compare l'exposition au glyphosate de patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à l'exposition de témoins.**
- **Trois enquêtes de cohorte en Norvège, Etats-Unis et France. Dans ces enquêtes, on suit des personnes exposées ou non au glyphosate, agriculteurs ou épandeurs, et on enregistre les cas de lymphome non hodgkinien.**

Les synthèses de ces enquêtes

- **Ces enquêtes ont fait l'objet d'une série de méta-analyses et de revues par divers auteurs : chercheurs indépendants, chercheurs affiliés aux fabricants de glyphosate, ou militants écologistes..**
- **Dans certaines enquêtes, les différents auteurs de méta-analyses ou revues ont sélectionnés des résultats différents.**

Risques relatifs utilisés dans les différentes méta-analyses et revues des enquêtes épidémiologiques, et résultat de leurs synthèses : méta-risque relatif et IC95%

En rouge, risques significativement augmentés, en gris différents résultats utilisés

Enquêtes	Pays	Méta-analyses				Revues	
		Zhang 2019	Donato 2020	Boffetta 2021	Kabat 2021	Weisenburger 2021	Acquavella 2023
Cas-témoin							
Cocco et al. 2013	Europe		3,10 ^a	3,10 ^a		3,10 ^a	3,1 ^a
DeRoos et al.	Etats-Unis	2,1 ^b	1,6	^c	^c	2,1 ^b	2,1 & 1,6
Eriksson et al.	Suède	2,36 ^d	1,51 ^b	1,51 ^b	1,51 ^b	3,04 ^e	2,0 1,5 ^b
Hardell et al.	Suède	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,85 ^b	1,9 ^b
McDuffie et al.	Canada	2,12 ^f	1,20	^c	^c	2,12 ^f	1,2 2,1 ^f
Meloni et al.	Italie						1,4
Orsi et al. 2009	France	1,0	1,00	1,00	1,00	1,00	1
Méta-analyse de deux de ces enquêtes							
Pahwa et al.	Etats-Unis, Canada			1,13	1,13		
Cohorte							
DeRoos et al.	Etats-Unis					1,1	
Andreotti et al.		1,12 ^g			0,87		0,9 ^{bh}
Méta-analyse							
Leon et al. 2019	Etats-Unis, France, Norvège		0,95	0,95			1,0 ^b
Meta-Relative Risk		1,41	1,03	1,05	1,05	Non disponible	Non disponible

^a Lymphome B ^b Ajusté sur autres pesticides ^c Inclus dans Pahwa et al. ^d Exposés plus de 10 jours

^e Inclus les leucémies à tricholeucocytes ^f Exposés plus de 2 jours par an ^g Latence de 20 ans

^h Dernier quartile

Conclusion des méta-analyses et revues par leurs auteurs

	Méta-analyses				Revue	
	Zhang 2019	Donato 2020	Boffetta 2021	Kabat 2021	Weisenburger 2021	Acquavella 2023
Méta-Risque Relatif (IC95%)	1,41 (1,13-1,75)	1,03 (0,86-1,21)	1,05 (0,90-1,24)	1,05 (0,87-1,28)	NA	NA
Conclusion	Le lien entre exposition à un herbicide à base de glyphosate et risque accru de lymphome non hodgkinien est convaincant	Pas de preuve d'une augmentation du risque chez les personnes exposées professionnellement au glyphosate	Pas d'association entre exposition au glyphosate et risque de lymphome non hodgkinien	Les données de la cohorte US, qui ne montrent pas d'augmentation de risque apportent l'information la plus fiable	Le glyphosate et les préparations à base de glyphosate sont une cause de lymphome non hodgkinien chez l'homme	La dose de glyphosate dans les utilisations agricoles est plusieurs ordres de grandeur inférieure aux doses considérées par les agences réglementaires comme sans risque

Les auteurs ont abouti à des conclusions différentes en sélectionnant des risques relatifs différents pour certaines enquêtes épidémiologiques. Le choix d'une définition plus stricte de l'exposition (au moins 10 jours, 2 jours par an, dans le quartile d'exposition le plus élevé) ou d'une période de latence de 20 ans a conduit à des risques relatifs plus élevés, mais une sélection a posteriori est susceptible d'être biaisée.

Le choix d'estimer le risque combiné de lymphome non hodgkinien et de leucémie à tricholeucocytes plutôt que le risque de lymphome non hodgkinien peut avoir été déterminé par les résultats.

La conclusion de la synthèse des enquêtes épidémiologiques dépend

- **Des risques tirés de chaque enquête. Ces risques dépendent de la prise en compte de l'exposition aux autres pesticides, de l'intensité de l'exposition, et de la nature du risque étudié : tout lymphome non hodgkinien, limité au lymphome B, ou étendu à la leucémie à tricholeucocytes.**
- **De l'importance relative accordée aux enquêtes cas-témoin par rapport aux enquêtes de cohorte. Dans les enquêtes cas-témoin, on ne peut jamais être certains que les témoins se souviennent de leurs expositions passées avec la même intensité que les patients atteints de lymphome non hodgkinien.**

Le résultat le plus robuste est celui de la méta-analyse des enquêtes de cohorte

- **Cette méta-analyse ne montre pas d'excès de risque de lymphome non hodgkinien : le risque relatif est 0,95 avec un intervalle de confiance (0,77 1,18)**

Les difficultés et les erreurs d'interprétation

Difficulté : exemple des études sur la cancérogénicité du glyphosate chez l'homme

Erreurs:

- **Sélectionner les données présentées sans prendre en compte la multiplicité des tests statistiques : exemple des études de la cancérogénicité du glyphosate chez l'animal**
- Surinterpréter les résultats
- Invoquer des mécanismes improbables
- Sans vérifier la cohérence des données disponibles ou attendre confirmation.

Cancérogénicité du glyphosate: les expérimentation animales

- **12 études chez le rat**
- **5 études chez la souris**

Dans toutes les études, des groupes d'animaux de chaque sexe (au moins 50 en général) ont été exposés à l'une de 4 ou 5 doses de glyphosate dont la dose 0.

Le glyphosate était soit dans l'alimentation, soit dans l'eau de boisson.

Pendant et à la fin de chaque étude, les animaux ont été autopsiés et les tumeurs bénignes ou malignes ont été enregistrées, avec une grande précision sur la nature de la tumeur.

Caractéristiques des expérimentations animales

Référence	Espèce	Lignée	Exposition ^a	Durée de l'exposition	Voie d'administration	Dose maximale en mg/kg de poids/jour Mâle/Femelle	Nombre d'animaux	Histologie complète
Lankas et al.1981	Rat	Sprague–Dawley	G	26 mois	Alimentation	31/34	400	Oui
Stout and Ruecker 1990	Rat	Sprague–Dawley	G	2 ans	Alimentation	940/1183	480	Oui
Atkinson et al. 1993	Rat	Sprague–Dawley	G	2 ans	Alimentation	1000/1000	500	Non
Suresh 1996	Rat	Wistar	G	2 ans	Alimentation	595/886	400	Non
Excel 1997	Rat	Sprague–Dawley	HG	2 ans	Alimentation	1290/1740	400	Oui
Lankas 1997	Rat	Wistar	G	12 mois	Alimentation	1409/1664	192	?
Enomoto 1997	Rat	Sprague–Dawley	G	2 ans	Alimentation	1127/1247	622	Oui
Pavkov and Wyand 1997	Rat	Sprague–Dawley	HG	2 ans	Alimentation	42/56	780	?
Chruzielska et al. 2000	Rat	Wistar	HG	2 ans	Eau de boisson	17/19	400	Oui
Brammer 2001	Rat	Wistar	G	2 ans	Alimentation	1214/1498	512	Oui
Wood et al. 2009	Rat	Wistar	G	2 ans	Alimentation	1077/1382	408	Non
Séralini et al. 2014	Rat	Sprague-Dawley	HG	2 ans	Eau de boisson	?	80	?
Knezevich and Hogan 1983	Souris	CD-1	G	2 ans	Alimentation	4841/5874	400	Oui
Atkinson et al. 1993	Souris	CD-1	G	2 ans	Alimentation	1000/1000	400	Non
Sugimoto 1997	Souris	CD-1	G	18 mois	Alimentation	4348/4116	400	Oui
Kumar 2001	Souris	Swiss	G	18 mois	Alimentation	1454/1467	400	Oui
Wood et al. 2009	Souris	CD-1	G	18 mois	Alimentation	810/1081	408	Non

^a G: Glyphosate HG: Herbicide à base de Glyphosate

Caractéristiques des expérimentations animales

Référence	Espèce	Lignée	Exposition ^a	Durée de l'exposition	Voie d'administration	Dose maximale en mg/kg de poids/jour Mâle/Femelle	Nombre d'animaux	Histologie complète
Lankas et al.1981	Rat	Sprague–Dawley	G	26 mois	Alimentation	31/34	400	Oui
Stout and Ruecker 1990	Rat	Sprague–Dawley	G	2 ans	Alimentation	940/1183	480	Oui
Atkinson				s	Alimentation	1000/1000	500	Non
Suresh 1				s	Alimentation	595/886	400	Non
Excel 199				s	Alimentation	1290/1740	400	Oui
Lankas 1				ois	Alimentation	1409/1664	192	?
Enomoto				s	Alimentation	1127/1247	622	Oui
Pavkov a				s	Alimentation	42/56	780	?
Chruzic				s	Eau de boisson	17/19	400	Oui
Brammer 2001	Rat	Wistar	G	2 ans	Alimentation	1214/1498	512	Oui
Wood et al. 2009	Rat	Wistar	G	2 ans	Alimentation	1077/1382	408	Non
Séralini et al. 2014	Rat	Sprague-Dawley	HG	2 ans	Eau de boisson	?	80	?
Knezevich and Hogan 1983	Souris	CD-1	G	2 ans	Alimentation	4841/5874	400	Oui
Atkinson et al. 1993	Souris	CD-1	G	2 ans	Alimentation	1000/1000	400	Non
Sugimoto 1997	Souris	CD-1	G	18 mois	Alimentation	4348/4116	400	Oui
Kumar 2001	Souris	Swiss	G	18 mois	Alimentation	1454/1467	400	Oui
Wood et al. 2009	Souris	CD-1	G	18 mois	Alimentation	810/1081	408	Non

Trois études ont exposés les rats à des doses maximales entre 17 et 34 mg/kg/j , les autres ont exposés les rats à des doses maximales entre 595 et 1664 et les souris entre 810 et 5874

^a G: Glyphosate HG: Herbicide à base de Glyphosate

Examens histologiques

Dans certaines études, tous les animaux de tous les groupes de doses, qu'ils soient morts avant ou au moment du sacrifice final, ont fait l'objet d'un examen histopathologique systématique d'un certain nombre d'organes.

Dans d'autres études, tous les animaux de tous les groupes de dose morts avant le sacrifice final ont été examinés, mais les animaux morts au moment du sacrifice final n'ont fait l'objet d'un examen systématique que dans le groupe témoin et le groupe exposé à la plus forte dose.

Certains organes étaient systématiquement examinés, d'autres seulement s'ils paraissaient suspects à l'autopsie.

Ces études ont fait l'objet de six **revues** récentes

Espèce	Référence	Inclusion des études dans les revues récentes ^a					
		IARC 2015	Greim et al. 2015	EPA 2017	Tarazona et al. 2017	Crump et al. 2020	EFSA 2023
Rat	Lankas et al.1981	1	1	1	1	1	1
	Stout and Ruecker 1990	1	1	1	1	1	1
	Atkinson et al. 1993	1	1	1	1	1	1
	Suresh 1996	N	1	1	1	1	1
	Excel 1997	N	1	X	0	0	1
	Lankas 1997	1	0	X	1	0	1
	Enomoto 1997	N	1	1	1	0	1
	Pavkov and Wyand 1997	0	0	1	0	0	0
	Chruzielska et al. 2000	1	0	X	1	X	0
	Brammer 2001	1	1	1	1	1	1
	Wood et al. 2009	N	1	1	1	1	1
	Séralini et al. 2014	1	X	0	X	X	0
Souris	Knezevich and Hogan 1983	1	1	1	1	1	1
	Atkinson et al. 1993	1	1	1	1	1	1
	Sugimoto 1997	N	1	1	1	1	1
	Kumar 2001	N	1	X	X	0	1
	Wood et al. 2009	N	1	1	1	1	1
Nombre d'études prises en compte		9	13	12	13	10	14

^a 1 : Inclus dans la revue N : Données décrites comme non disponibles 0 : Non pris en compte X : Pris en compte mais exc

Le tableau présente le nombre d'histologies d'organes étudiées dans les différentes revues

IARC 2015	Greim et al. 2015	EPA 2017	Tarazona et al. 2017	Crump et al. 2020	EFSA 2023
18	161	19	12	525*	88

*** prend en compte toutes les histologies pour lesquelles le nombre total de tumeurs observées est supérieur à 1**

Le processus de sélection n'est décrit que dans la revue de Crump et al. Toutes les autres revues n'ont analysé qu'une partie des données disponibles, sélectionnées sur des critères non identifiés.

L'analyse statistique de Crump et al. prend en compte **la multiplicité des tests**

Un contrôle du risque d'erreur global a été basé sur **le nombre de valeurs de p inférieures à 0,05** parmi les résultats des 525 tests de tendance appliqués à chaque type de tumeurs pour chaque sexe dans l'ensemble des 10 expérimentations.

Crump et al. ont testé séparément les deux hypothèses : le risque augmente avec la dose, et le risque décroît avec la dose. Parmi les 525 tests de tendance d'une augmentation du risque avec la dose, 24 étaient inférieurs à 0,05. Cette proportion de 4,6% (24/525) correspond à ce qu'on attend par effet du hasard. Parmi les 525 tests de tendance d'une diminution du risque avec la dose, 26 étaient inférieurs à 0,05. Cette proportion de 5,0% (26/525) correspond à ce qu'on attend par effet du hasard. **Ainsi l'analyse complète des données de ces 10 études ne montre pas plus d'augmentations que de diminutions significatives avec la dose, et le nombre de résultats significatifs correspond à ce qu'on attend sous l'effet du hasard.**

Les difficultés et les erreurs d'interprétation

Difficulté : exemple des études sur la cancérogénicité du glyphosate chez l'homme

Erreurs:

- Sélectionner les données présentées sans prendre en compte la multiplicité des tests statistiques : exemple des études de la cancérogénicité du glyphosate chez l'animal
- **Surinterpréter les résultats**
- **Invoquer des mécanismes improbables**
- Sans vérifier la cohérence des données disponibles ou attendre confirmation.

Surinterpréter les résultats

Conclusion d'un article¹ sur le risque de leucémie aigue de l'enfant en fonction de la proximité de vignes :

« Nous avons constaté une légère augmentation du risque de leucémie aigue lymphoblastique chez les enfants vivant dans des zones à forte densité viticole. Cette découverte **confirme l'hypothèse** selon laquelle l'exposition environnementale aux pesticides peut être associée à la LAL chez l'enfant ».

Couverture médiatique: Le Monde « Pesticides : la densité de vignes autour du domicile associée à un risque accru de leucémie de l'enfant »

Libération « Leucémies chez l'enfant : vivre près des vignes comporterait des risques »

En réalité, l'étude montre 1) que les enfants qui ont des vignes à moins de 1 km de leur résidence ont en moyenne **un risque de LAL réduit** de +10% (NS) avec une importante hétérogénéité entre régions (-44% à +21%) 2) que le risque de leucémie aigue augmente de 5% pour chaque 10% d'augmentation de la densité de vignes, dans ce rayon de 1 km. Donc habiter à proximité de peu de vignes protège du risque de leucémie. Ces résultats sont illogiques et ne confirment rien du tout.²

¹ Mancini et al. Environ Health Perspect 2023 LL. <https://doi.org/10.1289/EHP12634>

² Hill C. Environ Health Perspect 2024 <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP14230>

Invoquer des mécanismes improbables

Les perturbateurs endocriniens possèderaient des caractéristiques toxicologiques « **remettant en cause les méthodes traditionnelles en toxicologie** », « **les effets pouvant être plus puissants à des doses faibles ou moyennes qu'ils ne le sont à doses plus élevées** »¹.

Invoquer un « **effet cocktail** » dans lequel de très faibles doses de produits différents se cumulent jusqu'à entraîner un effet toxique qu'aucun produit n'aurait causé seul. Est-ce possible ? Oui si ces produits agissent sur le même système, dans la même direction. Or les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens agissent de différentes façons sur le système endocrinien, effet œstrogène versus effet anti-œstrogène par exemple. Par ailleurs, les doses de la plupart des perturbateurs endocriniens auxquelles la population est exposée sont absolument négligeables au regard des expositions naturelles aux hormones endogènes ou alimentaires aux phyto-œstrogènes².

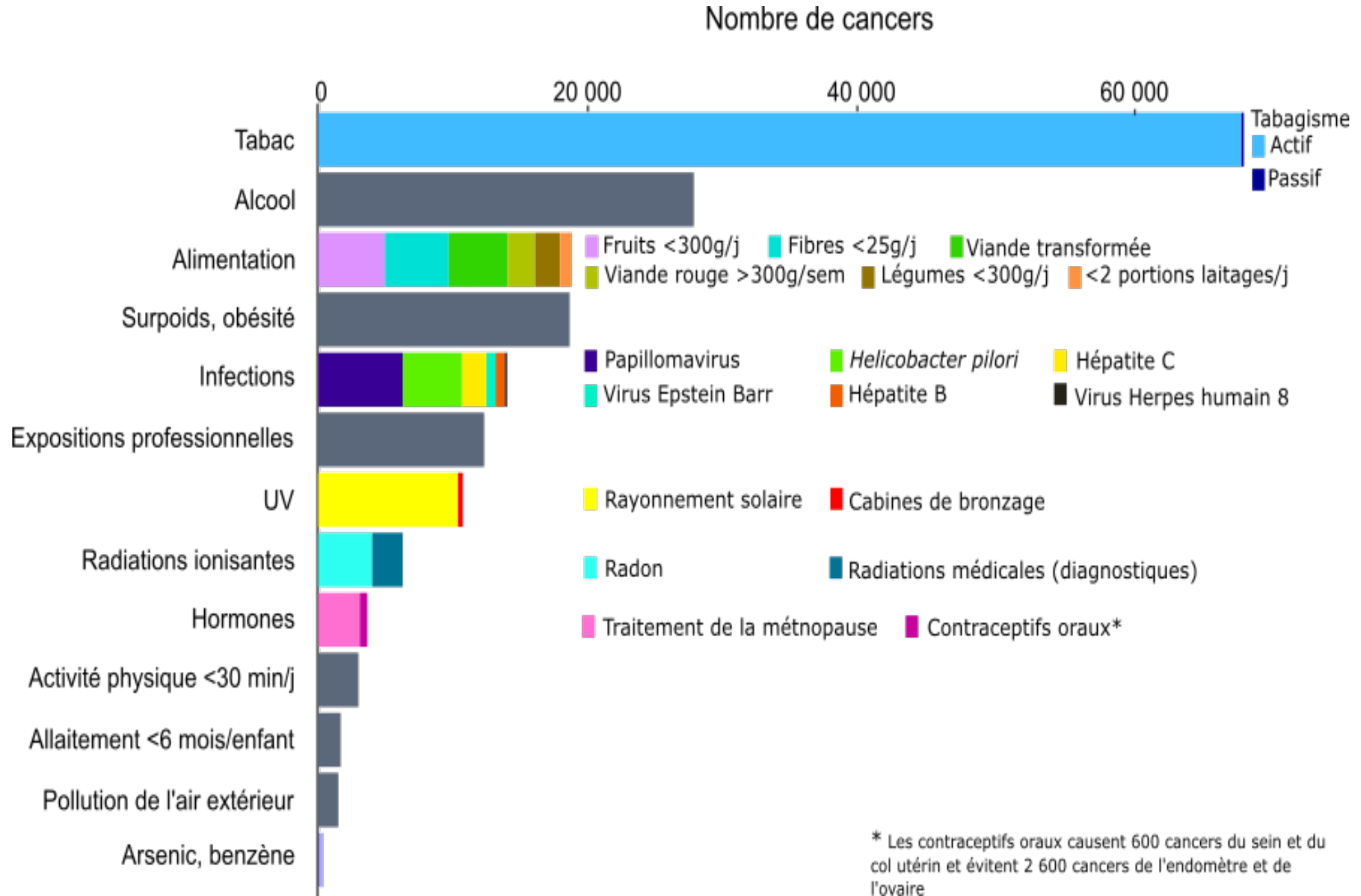
¹ Barouki et al. Rev Prat 2021;71:723-6.

² Hill C. Rev Prat 2022;72: 13-15. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/perturbateurs-endocriniens-un-risque-debattu>

Conclusion

**De la méthode,
de la méthode et
encore de la méthode**

Cancers attribuables aux différentes causes en 2015



Les expositions professionnelles à trois pesticides ont été étudiées

Cancérogène certain

On estime que le **lindane** est responsable de 28 lymphomes non hodgkiniens en 2015. Il est interdit dans l'agriculture depuis 1998, dans le traitement du bois depuis 2006 et comme anti-poux depuis 2006

Cancérogènes probables

On estime que le **diazinon** est responsable de 85 cancers en 2015 : 65 cancers du poumon et 20 lymphomes non hodgkiniens. Il est interdit depuis 2007.

On estime que le **malathion** est responsable de 44 cancers : 28 lymphomes non hodgkiniens et 16 cancers de la prostate. Sa production est interdite en France depuis 2007, mais il a été utilisé en Guyane lors de l'épidémie de chikungunya en 2014. Il a été utilisé en lotion dans l'anti-poux Prioderm jusqu'en 2018.

La pollution de l'air diminue

« En France, les émissions de tous les polluants atmosphériques sont en baisse depuis 1990 (métaux lourds, polluants acidifiants, polluants eutrophisant, précurseurs d'ozone troposphérique, particules, polluants organiques persistants).

Les émissions de certains polluants ont été très fortement réduites, voire quasiment éliminées depuis 1990, c'est par exemple le cas du plomb (arrêt de distribution de carburants plombés en 2000), ou encore de l'hexachlorobenzène ..., des dioxines et furannes ... et du chrome, du fait des mesures réglementaires mises en place et des moyens de réduction adoptés dans les secteurs de l'industrie et des déchets. »

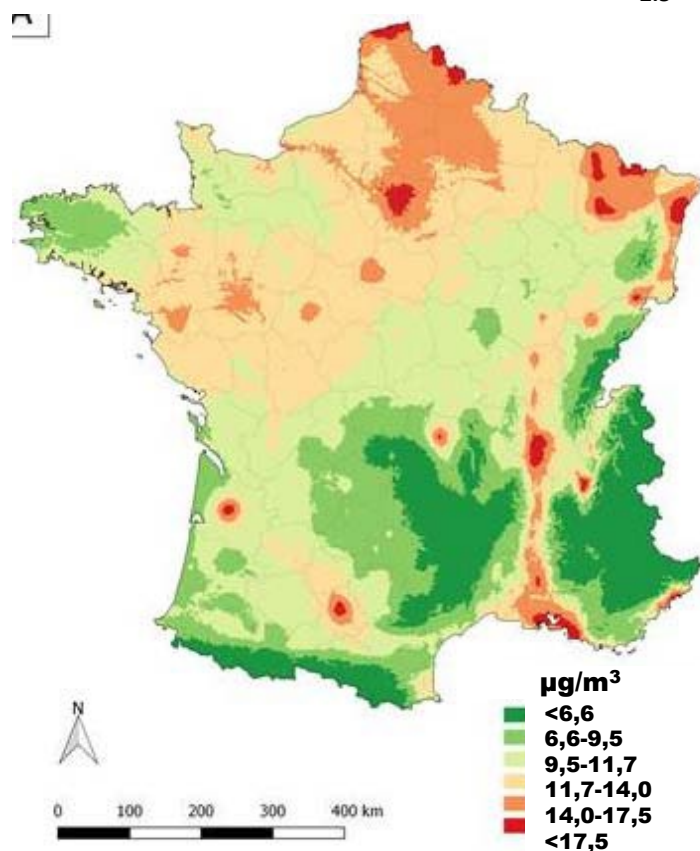
Source : Rapport Secten 2024

https://ressources.citepa.org/Comm_Divers/Secten/Citepa_Secten%202024.pdf

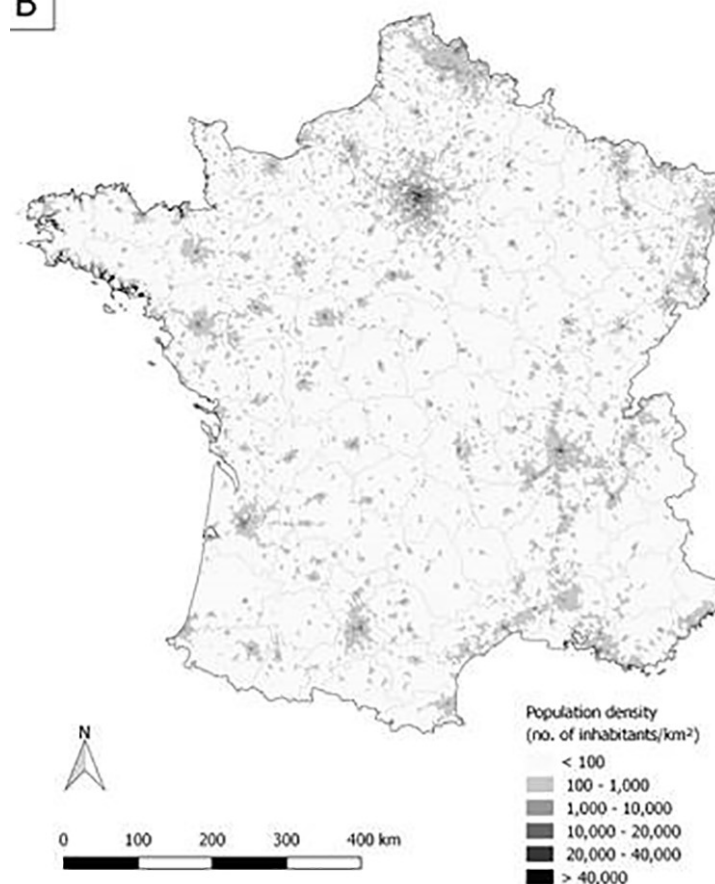
Cancers attribuables à la pollution de l'air moyenne par les particules fines $PM_{2,5}$ dépassant $10 \mu g/m^3$

Localisation	Hommes	Femmes	Total
Poumon	1 100	400	1 500

Concentration moyenne annuelle de $PM_{2,5}$ en 2005



Densité de population



Source: Kulhanova et coll. Environment International 2018

41% des cancers étaient potentiellement évitables, en 2015

Cause	Cas évitables	Fraction attribuable
Tabac	69 000	20%
Alcool	28 000	8%
Alimentation	19 000	5%
Obésité et surpoids	19 000	5%
Infections (HPV, helicobacter pylori, virus C, EBV, B, H)	14 000	4%
Expositions professionnelles	12 000	3%
Rayonnement ultra-violet	11 000	3%
Radiations ionisantes (radon & radiation diagnostique)	6 300	2%
Activité physique <30 minutes/jour	3 000	1%
Traitement ménopause (& pilule*)	2 800	1%
Allaitement <6 mois/enfant	1 600	0,5%
Pollution de l'air	1 500	0,4%
Arsenic dans l'eau et benzène dans l'air intérieur	350	0,1%
Total	142 000	41%

Attention on ne peut pas additionner les nombres, un même cancer peut être évité en évitant soit le tabac soit l'alcool par exemple.

La pollution est un terme très vague. Pour en étudier les conséquences, il est essentiel de définir ce qu'on étudie

Pollution de l'air (particules fines de diamètre inférieur à 2,5 μm PM_{2,5}, PM₁₀, ozone, oxydes de soufre et d'azote, Plomb, Benzène,...)

Air ambiant

Air intérieur (benzène, autres polluants)

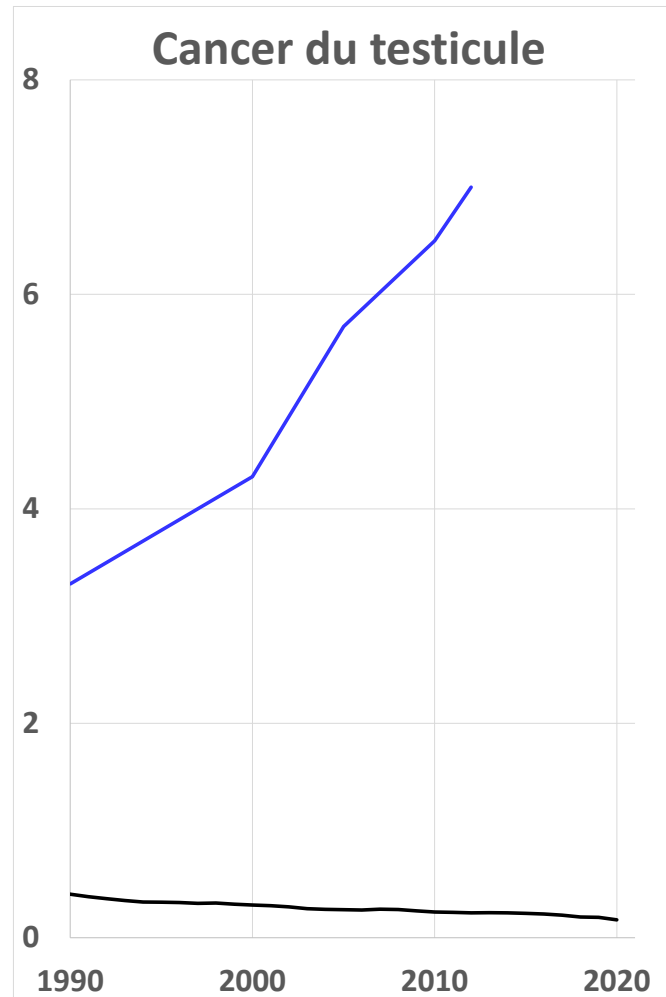
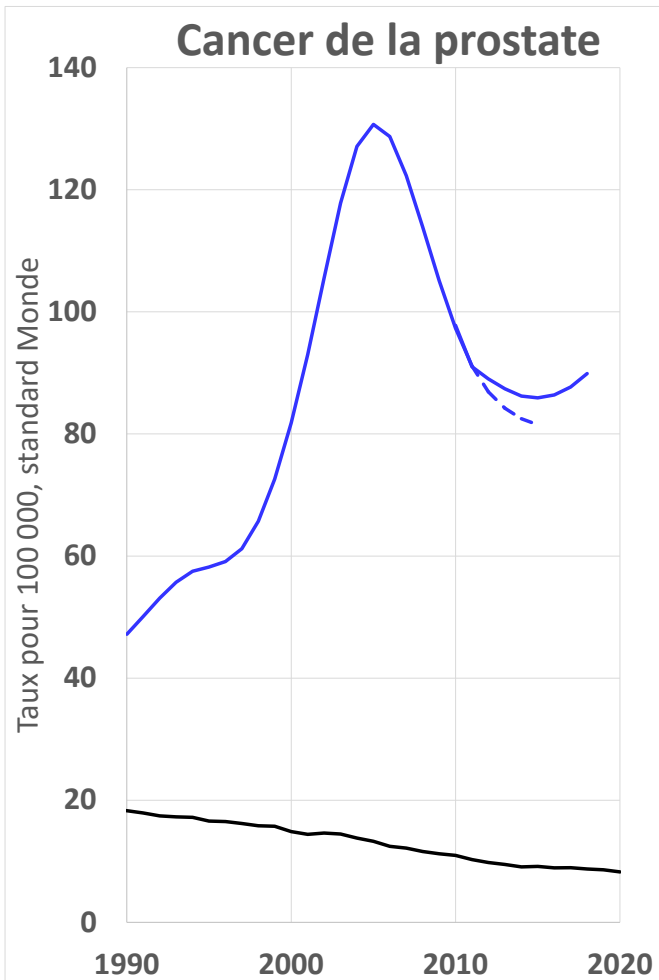
Pollution de l'eau (arsenic, autres polluants)

Autres pollutions (pesticides, autres polluants)

- BAP1 mésothéliome et amiante, méningiomes et progestatifs
- SDHI fongicides paragangliomes adénome de l'hypophyse (pituitary)
- Les patients : cancers rares cause génétique, méningiome
- Lymphome et virus d'Epstein Barr
- Hépatoblastome et génétique carcinome hépato-cellulaire infection et génétique
- Radiosensibilité et gliome, sarcomes radio-induits Li et Fraumeni mais pas seulement

On peut attribuer des risques qui augmentent à des polluants, sans l'ombre d'une preuve

Ainsi les perturbateurs endocriniens sont supposés être la cause des augmentations de la fréquence des cancers de la prostate et du testicule.



Cicolella A. Les perturbateurs endocriniens en accusation
Cancer de la prostate et reproduction masculine. *Les petits matins*, 2018

Hill C. <https://www.afis.org/Les-perturbateurs-endocriniens-formidable-intox-ou-vrai-danger>

Qu'est-ce que l'exposome ? Comment ça s'évalue ? Quel niveau de preuve pour voir s'il y a une composante environnementale ?

- Qu'est-ce que l'exposome ? **la totalité des expositions à des facteurs environnementaux, c'est-à-dire non génétiques, que subit un organisme humain depuis sa conception jusqu'à sa fin de vie**
- Comment l'évaluer ? Par des mesures, des questionnaires,... La complexité croît avec le nombre d'expositions prises en compte. Un bon exemple est l'alimentation.
- Quel niveau de preuve pour voir s'il y a une composante environnementale ? **Cette question n'est pas claire.** Le niveau de preuve ne peut qu'être le même pour tous les risques et toutes les expositions.
Où sont les populations les plus exposées ? **Relation dose-effet**