

ELEnSa

Projet Moerman

Synthèse bibliographique

Cancers potentiellement en lien avec les pesticides

Trouble du spectre de l'autisme

Rapport
n°2020/01665

Août 2020

S. Habran & M. Peeters
Attachés,
Cellule Environnement et Santé,
Direction des Risques Chroniques

S. Remy
Responsable,
Cellule Environnement et Santé,
Direction des Risques Chroniques

Contenu

1 - Quelques définitions	3
2 - Les chiffres du cancer en Wallonie	5
3 - Les facteurs de risque	6
3.1 - Les facteurs de risque individuels.....	7
3.2 - Les facteurs de risque liés au mode de vie	9
3.3 - Les facteurs de risque environnementaux	10
4 - Les facteurs de confusion (ou confondants)	13
4.1 - Le statut socioéconomique.....	13
4.2 - Le rayonnement ultra-violet.....	14
4.3 - Les pathologies métaboliques	14
5 - La latence des cancers.....	15
6 - Les cancers retenus pour ELeNSa	16
7 - Les cancers de la peau.....	16
7.1 - Les facteurs de risque des cancers de la peau.....	17
7.2 - Les mélanomes (C43).....	17
7.3 - Les cancers de la peau non-mélanomes (C44).....	19
8 - Les cancers des organes génitaux masculins	21
8.1 - Le cancer de la prostate (C61).....	21
8.2 - Le cancer du testicule (C62).....	23
9 - Les cancers du cerveau et des autres parties du SNC	25
9.1 - Le cancer des méninges (C70).....	26
9.2 - Le cancer du cerveau (C71).....	27
9.3 - Les tumeurs malignes de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du SNC (C72)	28
10 - Les affections hématologiques malignes.....	29
10.1 - Les lymphomes (C81-C86).....	29
10.2 - Les leucémies (C90-C95)	33
11 - Le trouble du spectre de l'autisme (TSA)	36
11.1 - Description	36
11.2 - Les causes	37
11.3 - Le contexte wallon pour l'autisme	38
11.4 - Cartographie des prises de stimulants en Wallonie	38
12 - Acronymes utilisés.....	39
13 - Sites consultés	39
14 - Bibliographie.....	40

1 - Quelques définitions

Tumeur (n.f.)

Masse cellulaire ou tissulaire néoformée, en excès par rapport au tissu hôte, et dont les cellules prolifèrent et persistent de façon indéfinie et autonome. Une tumeur peut se développer aux dépens soit des tissus épithéliaux, soit des tissus mésenchymateux, soit exceptionnellement des deux. On distingue :

- La tumeur **bénigne**, plus ou moins encapsulée, dont l'accroissement est exclusivement local, qui refoule les tissus environnants sans les envahir, ne donne pas de métastase et ne récidive pas après exérèse complète ;
- La tumeur **maligne** ou **cancer**, dont l'accroissement est infiltrant et destructeur, qui peut s'accompagner d'une propagation à distance du site primitif constituant la tumeur secondaire (ou métastase), avec risque de récidive après exérèse, et dont l'évolution spontanée est mortelle.

Cancer (n.m.)

Un cancer est une prolifération anarchique de certaines cellules à la suite d'un dérèglement des mécanismes de contrôle de leur croissance ce qui entraîne leur multiplication et leur éventuelle migration à distance formant alors une ou des métastases, d'où la locution « tumeur maligne » souvent employée. Selon la localisation initiale et la nature des cellules en question, chaque type de cancer a un caractère particulier et peut être désigné spécifiquement par le suffixe -ome ou -oma. On retrouve par exemple le mélanome : cancer de la peau ou des muqueuses développé aux dépens des mélanocytes, le lymphome : cancer du tissu lymphoïde, le carcinome (ou épithélioma) : cancer développé à partir d'un tissu épithélial externe (peau, muqueuse) ou interne (tube digestif, glandes)... Le **carcinome** est le type de cancer le plus courant, soit 85 % des tumeurs, le reste étant des sarcomes.

Au fil de la vie d'une cellule et de ses divisions successives, des anomalies (mutations) peuvent se produire, échapper aux mécanismes de contrôle, s'accumuler et transformer petit à petit la cellule normale en cellule cancéreuse. Ces mutations sont dues soit au hasard soit à l'exposition à un facteur de risque. Cette transformation est un processus habituellement long, qui peut durer des dizaines d'années. Les étapes du cancer sont :

- Perte de contrôle accidentelle de la régulation normale des cellules ;
- Prolifération anarchique par échappement aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication ;
- Capacité des cellules d'envahir les tissus normaux avoisinant, en le détruisant ;
- Capacité de migration à distance pour former des métastases¹.

Métastase (n.f.)

En cancérologie, colonie cellulaire implantée à distance d'une tumeur primitive, sans relation directe avec celle-ci et caractérisant la dissémination, le plus souvent par voie lymphatique, veineuse ou canalaire (bronche, canal biliaire), d'une tumeur maligne invasive. Appelée aussi **tumeur secondaire**, sa présence fournit la preuve formelle du caractère malin d'une prolifération tumorale. Pour affirmer la nature métastatique d'une lésion qui se comporte par sa malignité comme la tumeur elle-même, sa structure histologique doit être similaire ou s'apparenter au cancer initial¹.

Étiologie (n.f.)

Étude des **causes** des maladies. On distingue des facteurs étiologiques génétiques ou héréditaires et des facteurs acquis. Leur connaissance peut être une aide à l'établissement d'un diagnostic, à la compréhension d'une maladie ou à la mise en œuvre d'un traitement.

Facteurs de risque

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique, ou exposition d'un sujet qui **augmente la probabilité** de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

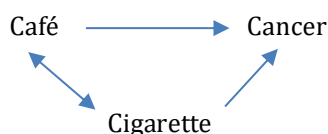
Facteurs de confusion (ou facteurs confondants)

Facteur responsable de la liaison observée entre deux autres variables. Un facteur de confusion peut mener à une conclusion erronée dans une étude épidémiologique², en faussant la relation causale (de cause à effet). En statistique, une variable confondante, appelée aussi facteur confondant ou facteur de confusion, est une

¹ Fondation contre le cancer (site web)

² Dictionnaire de l'Académie National de Médecine (France)

variable aléatoire qui influence à la fois la variable dépendante et les variables explicatives. Un facteur de confusion, par exemple l'âge ou le sexe, est un facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie étudiée. Autre exemple dans le cas de l'association café et cancer avec le tabac comme facteur de confusion :



Un biais de confusion désigne une erreur systématique dans l'estimation d'une mesure d'association entre le facteur étudié et la maladie, du fait d'un défaut de prise en compte d'un facteur de confusion. Un biais de confusion peut être corrigé par des méthodes statistiques appropriées.

Méta-analyse (n.f.)

Type d'étude, en principe exhaustive, prenant en compte toutes les études sur le sujet et se différenciant d'une simple synthèse bibliographique. Il s'agit d'une méthode scientifique systématique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, selon un protocole reproductible. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale³.

Cohorte (n.f.)

En épidémiologie, ensemble de sujets ou de patients considérés dans une étude statistique⁴.

Morbidité (n.f.)

En médecine, la morbidité est l'ensemble des effets subséquents à une **maladie** ou un traumatisme, souvent qualifiés de séquelles. Il s'agit principalement des répercussions délétères et durables sur la santé, pour des durées de moyen à long terme. En particulier certaines maladies ont un taux de morbidité important car les séquelles peuvent impacter le sujet à vie, et ce malgré une éventuelle rémission complète de la cause ou maladie première. On différencie la morbidité de la mortalité sur le fait que la maladie ou le traumatisme ne cause pas la mort du sujet mais laisse des séquelles longue durée, à opposer au caractère transitoire et de courte durée de certaines séquelles rencontrées pendant la convalescence⁴.

Comorbidité (n.f.)

La coexistence de pathologies aiguës ou chroniques en référence à une maladie principale dite « primaire » ou « index ». La comorbidité vise à décrire l'ensemble des pathologies qui impacte la prise en charge d'une pathologie déterminée, par exemple le cancer.

Mortalité (n.f.)

Au sein d'une population, nombre de **décès** imputable à une affection ou à toute autre pendant une période de temps déterminée. Les taux de mortalité d'une maladie sont généralement exprimés par le nombre de décès par 100 000 personnes par année. Le taux de mortalité est aussi appelé taux de décès.

Incidence (n.f.)

En épidémiologie, nombre de **nouveaux cas** d'une maladie, de personnes atteintes ou de tout autre événement recensé, survenant dans une population et/ou une région pendant un temps donné⁴.

Prévalence (n.f.)

La prévalence d'un cancer est le nombre de personnes atteintes d'un cancer dans une population déterminée, à un moment donné ou sur une certaine période. Ce nombre comprend les nouveaux cas (incidence) ainsi que les cas préexistants.

La prévalence est habituellement exprimée en taux. La façon dont on consigne le taux de prévalence dépend de la fréquence de la maladie. Les taux de prévalence pour les maladies courantes, par exemple, peuvent être enregistrés par 1000 personnes ou sous forme de pourcentage (par 100 personnes), alors que les affections plus rares seront relevées par 100 000 ou même par million de personnes.

³ Wikipedia

⁴ Dictionnaire de l'Académie National de Médecine (France)

2 - Les chiffres du cancer en Wallonie

Les données relatives aux cancers en Belgique sont collectées par la Fondation Registre du Cancer et sont disponibles sur leur site web sous différents formats (<https://kankerregister.org>) : incidence en nombre absolus (N), taux d'incidence brut (N/100.000), risque cumulé (CRI, %), incidence standardisée (ESR-WSR, N/100.000). Les figures 1 à 3 fournissent les derniers chiffres disponibles (2017) pour la Wallonie.

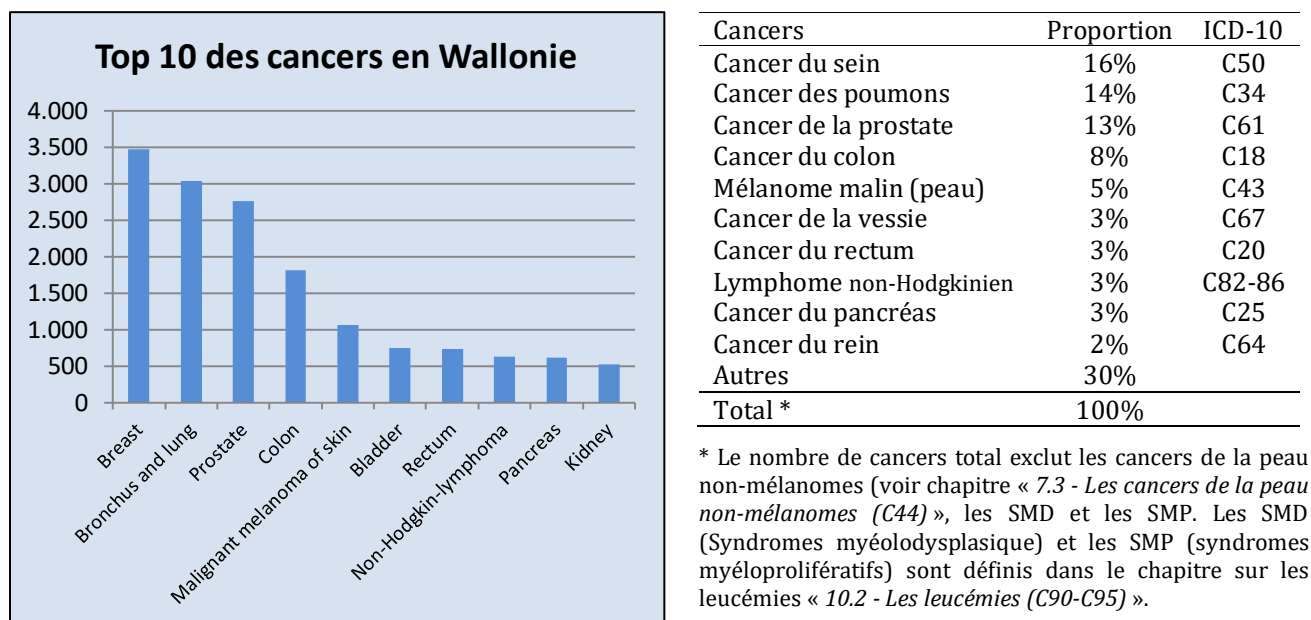


Figure 1 : Les 10 tumeurs les plus fréquentes en Wallonie. Incidence en N absolu et % de nouveaux cas diagnostiqués en 2017 (source : FRC)

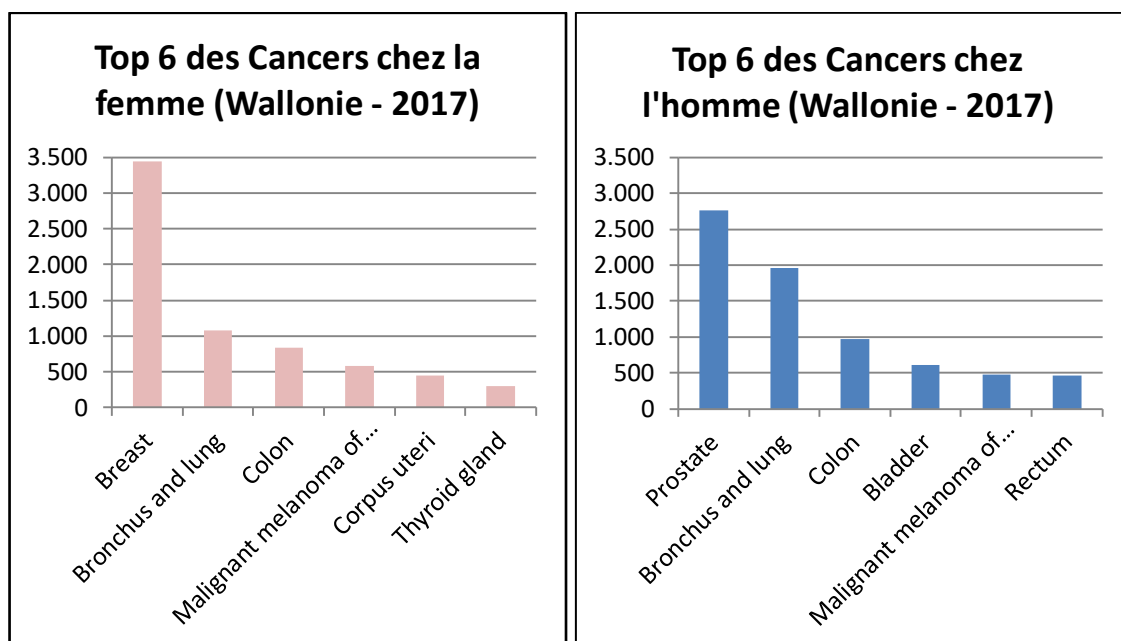


Figure 2 : Top 6 des cancers chez l'homme et chez la femme, selon leur incidence (N absolu) en Wallonie en 2017

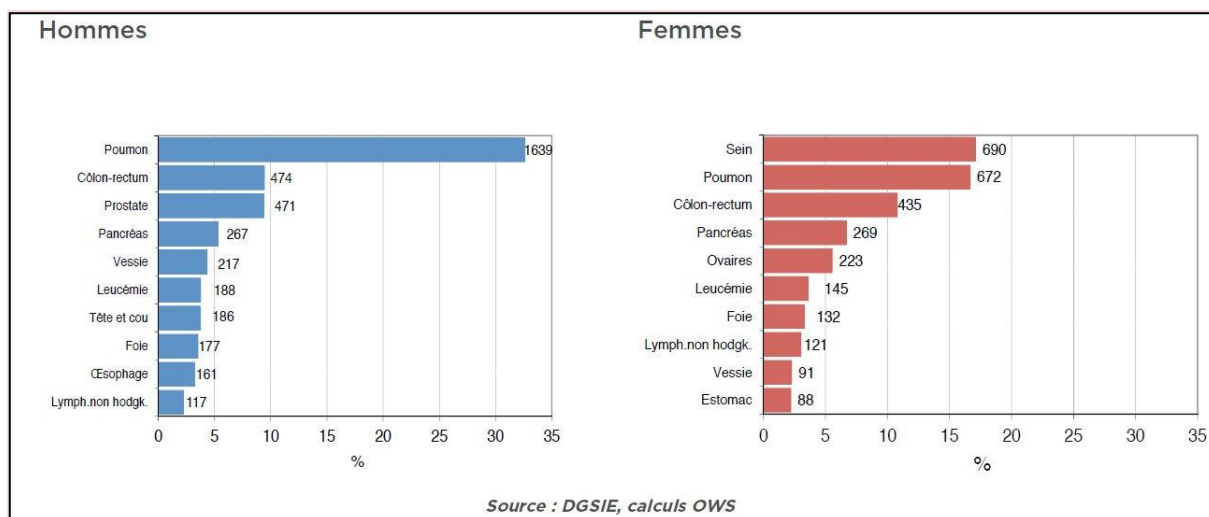


Figure 3 : Fréquence relative des 10 premières causes de décès par cancer, par sexe, en Wallonie en 2010 (source : IWEPS)

3 - Les facteurs de risque

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs (1) liés à **l'individu** : à son âge, son sexe, son patrimoine génétique... (2) liés à son **mode de vie** : tabagisme, alimentation, exercice physique... ou encore (3) lié à son **environnement**. Ces 3 types de facteurs sont détaillés dans les chapitres ci-dessous. Les cancers sont des maladies multifactorielles et sont vraisemblablement le résultat de plusieurs expositions ou de plusieurs comportements à risque.

Le CIRC/IARC, créé par l'OMS, est chargé de tenir les registres des cancers mais aussi de diriger et coordonner la recherche sur les causes du cancer. Au terme de leur évaluation, les agents, mélanges et expositions évaluées sont classées en cinq catégories : cancérogènes avérés, probablement cancérogènes, peut-être cancérogènes, inclassables, probablement pas cancérogènes (Tableau 1). La liste des substances complète et le type de cancer qui y est lié est disponible sur le site de l'IARC : https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site_127.pdf

Tableau 1 : Classification des substances cancérogènes (CIRC)

Catégorie 1 - Agent cancérogène (ou cancérogène avéré ou cancérogène certain) : L'agent (le mélange) est cancérogène pour l'homme. Cette catégorie n'est utilisée que lorsqu'on dispose d'indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme.
Catégorie 2 : Cette catégorie comprend les agents, mélanges et circonstances d'exposition pour lesquels on a obtenu des indications de cancérogénicité pour l'homme <i>presque suffisantes</i> . Elle se compose de 2 sous-groupes :
Catégorie 2A - Agent probablement cancérogène : Les résultats des études sont soit : indications <i>limitées</i> de cancérogénicité chez l'homme et indications <i>suffisantes</i> de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, soit, indications <i>insuffisantes</i> de cancérogénicité pour l'homme et d'indications <i>suffisantes</i> de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire et de <i>fortes présomptions</i> que la cancérogenèse s'effectue par un <i>mécanisme</i> qui fonctionne également chez l'homme, soit, si l'on ne dispose que d'indications <i>limitées</i> de cancérogénicité pour l'homme.
Catégorie 2B - Agent peut-être cancérogène (ou cancérogènes possible). Les résultats des études sont soit : indications <i>limitées</i> de cancérogénicité chez l'homme, et d'indications <i>insuffisantes</i> de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. indications <i>insuffisantes</i> de cancérogénicité pour l'homme, mais que l'on dispose d'indications <i>suffisantes</i> de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire. indications <i>insuffisantes</i> d'une action cancérogène chez l'homme, mais pour lesquels on dispose d'indications <i>limitées</i> de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, <i>corroborées</i> par d'autres données pertinentes.
Catégorie 3 - Agent inclassables : quand les indications de cancérogénicité sont <i>insuffisantes</i> chez l'homme et <i>insuffisantes</i> ou <i>limitées</i> chez l'animal de laboratoire.
Catégorie 4 - Agent probablement pas cancérogènes : quand les indications suggèrent une absence de cancérogénicité chez l'homme ainsi que chez l'animal de laboratoire.

Le développement d'un cancer résulte le plus souvent d'une **association** de différents facteurs et d'une **accumulation** de plusieurs altérations subies par les cellules tout au long de la vie et, probablement, d'une moindre efficacité des mécanismes de **réparation** des altérations chez les personnes âgées (Chasles & Fervers, 2011).

Une partie des expositions aux substances cancérigènes pourrait être **modifiée** car elles sont liées au **mode de vie** (tabagisme, ingestion d'alcool, alimentation, inactivité physique, fréquentation de cabines de bronzage...) ou à **l'environnement** (exposition professionnelle, rayonnement UVs, substances chimiques...). Une étude menée par des chercheurs français, canadiens et anglais a tenté de déterminer quels étaient les facteurs de risques liés au mode de vie et à l'environnement et quelle était la fraction de cancer qui leur était attribuée (Marant Micallef et al., 2018) (Figure 4). On remarque dans ce schéma que, même si le tabac et l'alcool sont les 2 principaux facteurs de risque, d'autres facteurs liés au mode de vie ou à l'environnement ont une importance non négligeable sur le développement des cancers en général.

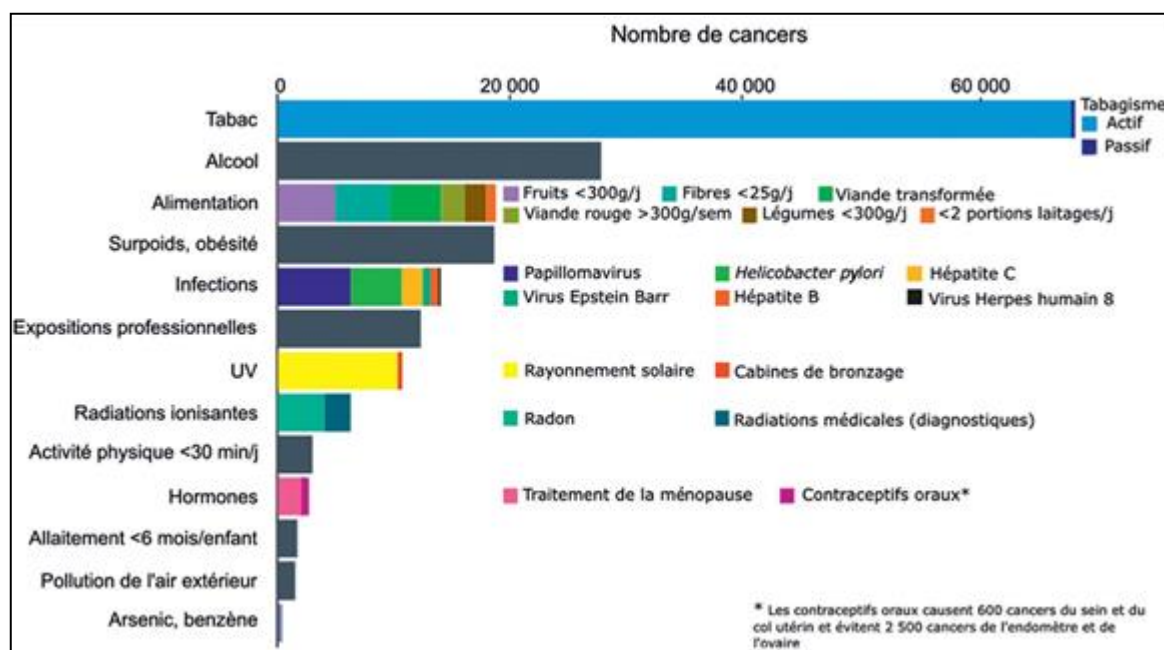


Figure 4 : Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement chez les adultes de 30 ans et plus, France, 2015 (Marant Micallef et al., 2018)

3.1 - Les facteurs de risque individuels

3.1.1 - L'âge

La fréquence des cancers augmente avec l'âge (Figure 5). Les cancers sont exceptionnels avant 35 ans (moins de 3% des nouveaux cas de cancers) et peu fréquents avant 50 ans (12%). La plupart des cancers qui apparaissent avant 35 ans sont de type embryonnaires⁵. Ceux apparaissant après 35 ans résulteraient plutôt d'une « usure » d'un organe exposé à une ou plusieurs « irritations » pendant des années (Baillet, 2015). L'avancée en âge et l'augmentation de l'espérance de vie entraînent une augmentation du nombre de cancers. Le cancer peut être détecté à tout âge mais 72% des nouveaux diagnostics sont établis chez des patients de + de 60 ans (chiffres de la FRC pour la Wallonie en 2017).

Le cancer chez les enfants représente moins de 1% des diagnostics. Les cancers les plus fréquents chez les enfants de moins de 19 ans sont les tumeurs au cerveau (C71), la leucémie (C91) et les lymphomes (C80).

⁵ qui prend naissance dans les cellules germinales

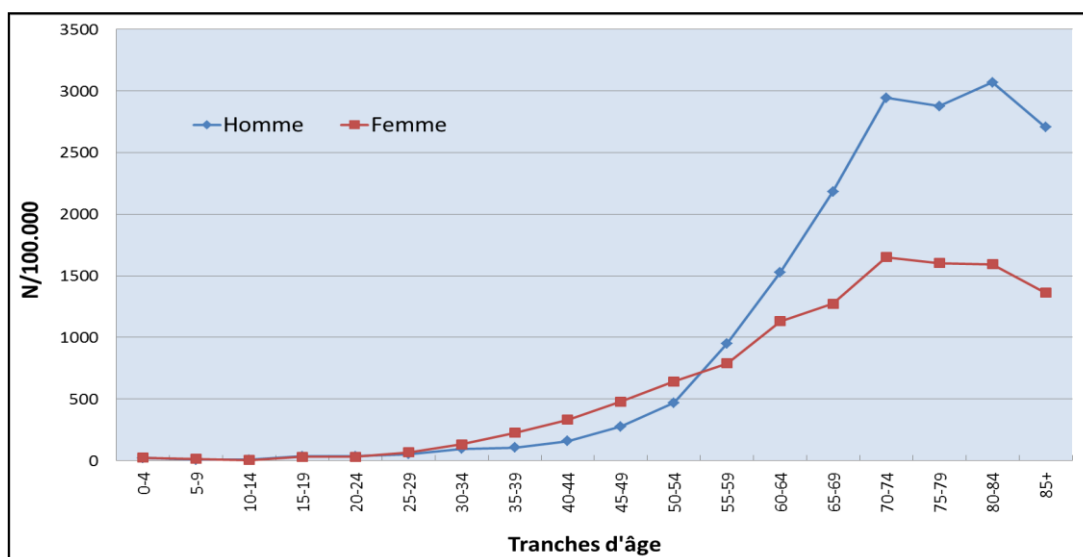


Figure 5 : Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) pour tous les types de cancers (C44, MDS et MPN exclus) par sexe, en Wallonie (2017) (source : FRC)

3.1.2 – Le sexe

Les types de cancers et leur incidence sont aussi liés au sexe de l'individu. Les cancers les plus fréquents chez les hommes sont les cancers de la prostate, suivis par les cancers du poumon et du côlon. Pour les femmes, ce sont les cancers du sein (plus d'un tiers de tous les cancers féminins), suivis par les cancers du poumon et du côlon (Figure 2 et 3). Ces « top 3 » sont également ceux observés en France en 2015 (Marant Micallef et al., 2018). En 2017 en Wallonie, 53% des nouveaux cas étaient diagnostiqués chez des hommes, contre 47% chez les femmes (55% et 45% respectivement, en France en 2015). Selon la Fondation contre le cancer, 1 homme sur 3 et 1 femme sur 4 auront un cancer avant leur 75^e anniversaire.

3.1.3 – L'état de santé de l'individu

Les comorbidités

Certaines maladies ou faiblesses peuvent augmenter les risques de développer un cancer. Les maladies métaboliques comme le **diabète** (voir chapitre 4.3.1 – *Le diabète*) ou l'**obésité**, des maladies virales comme le **SIDA** ou l'**hépatite** peuvent être directement liées à l'apparition de cancers (voir chapitre 3.3.5 – *L'exposition aux agents infectieux*). Il s'agit soit de la maladie elle-même, soit du traitement lié à cette maladie, qui rend le patient plus susceptible de contracter un cancer.

Les traitements médicaux

Certains traitements médicaux sont cancérogènes. Pour l'essentiel, il s'agit du **traitement d'un premier cancer** (radiations ionisantes, radiothérapie, chimiothérapie, agents anticancéreux et de certains immunosuppresseurs) et de la phénacétine (analgésique). C'est également le cas lors de la prise d'**hormones** pour la contraception, lors du traitement de la ménopause ou pour réduire le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré (distilbène). Ce dernier était anciennement utilisé pour aider les femmes ayant des difficultés à procréer. Une association positive entre le distilbène et le cancer du vagin chez les jeunes filles qui avaient été exposées in utero a été démontrée (IARC Monograph, 2019).

L'irradiation comme **outil de diagnostic** médical est également un facteur de risque.

3.1.4 – La génétique de l'individu

Les cancers résultent d'une altération génétique, c'est une maladie génétique au sens moléculaire du terme. Mais ces modifications génétiques ne touchent le plus souvent qu'aux cellules cancéreuses. Ce ne sont donc pas des maladies génétiques au sens mendélien du terme. Selon le professeur Baillet (2015), il n'y a qu'1 à 5% des cancers qui sont héréditaires (transmission autosomique dominante). Selon la Fondation contre le cancer, l'hérédité est un facteur déterminant chez environ 5% à 10 % des patients atteints d'un cancer.

Le fait que plusieurs membres d'une même famille développent un cancer ne s'explique d'ailleurs pas toujours par l'hérédité. Le mode de vie intervient également (tabagisme, alimentation...) ainsi que des caractéristiques physiques héréditaires (phénotype cutané...).

3.2 - Les facteurs de risque liés au mode de vie

3.2.1 – Intoxication volontaire

Selon le professeur Baillet (2015), l'**alcool** et le **tabac** seraient responsables d'environ 25% des cancers observés. La consommation d'alcool est depuis longtemps associée aux cancers du foie et des VADS. La révision de l'OMS y a ajouté, en 2002, le cancer du sein et le cancer colorectal (deux des cancers les plus fréquents et les plus mortels au monde). Un groupe de chercheurs de l'IARC observe également que les deux principaux facteurs de risque « modifiables » de développement d'un cancer (tous types confondus) sont le tabagisme et l'alcool, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La troisième cause était, chez les hommes, l'**alimentation** et chez les femmes le **surpoids** et l'**obésité** (Marant Micallef et al., 2018) (Figure 4).

3.2.2 – L'alimentation

L'alimentation est invoquée comme responsable d'environ 35 % des cancers aux États-Unis. Les populations ayant une alimentation riche en légumes et en fruits avec des apports réduits en graisses animales, en viandes et en calories totales, développent moins de cancers. De plus, ces mesures diététiques préviennent également l'apparition du diabète de type 2 (voir chapitre 4.3.1 – *Le diabète*). Une alimentation contenant peu de fruits et légumes (< 300gr par jour pour chacun), peu de fibres (< 25gr par jour), trop de viande rouge (> 300gr par semaine) et/ou des viandes transformées serait un facteur de risque pour le développement de cancer (Marant Micallef et al., 2018).

Une alimentation riche en graisses saturées augmenterait le risque du cancer colorectal, ainsi qu'une consommation excessive de viande rouge et de viande transformée (Cogliano et al., 2010). La consommation de fibres pourrait diminuer le risque de cancer. Le sel ainsi que les aliments salés, fumés ou frits (alimentation asiatique) sont incriminés dans la genèse des cancers de l'estomac (Baillet, 2015).

Les *aflatoxines* sont des toxines présentes dans l'alimentation, sortes de moisissures se développant dans le maïs et les arachides. Celles-ci pourraient provoquer le cancer du foie.

Certaines substances chimiques potentiellement cancérogènes sont utilisées dans l'industrie alimentaire, que ce soit au moment de la production des aliments, de leur conditionnement ou en vue de leur assurer une bonne conservation. L'utilisation de ces substances est réglementée mais à l'heure actuelle, c'est la consommation simultanée de plusieurs additifs qui suscite l'inquiétude (effets synergiques ou effet cocktail).

3.2.3 – L'exposition aux UVs artificiels

Le lien entre une exposition aux UVs artificiels et le développement de cancers cutanés est démontré : 4,6% des mélanomes cutanés seraient provoqués par l'utilisation des cabines de bronzage (Boniol et al., 2010). Le risque cancérogène des UVs naturels (voir chapitre 3.3.3 – *L'exposition aux UVs naturels*) et artificiels se cumule. C'est la dose totale d'UVs reçue qui détermine le risque global pour les cancers de la peau.

3.2.4 – La sédentarité

Le **surpoids** et le **manque d'activité physique** sont liés à un risque accru de développer un cancer. Un mode de vie trop sédentaire est un comportement à risque. La pratique régulière d'une activité physique prévient aussi la survenue de l'obésité et du diabète de type 2 (voir chapitre 4.3 - *Les pathologies métaboliques*).

3.2.5 – Le stress

Le stress peut être à l'origine de comportements individuels qui contribuent à développer d'autres facteurs de risque de cancer : alimentation défavorable à la santé, consommation de tabac, d'alcool, au manque d'activité physique... Au total, les connaissances actuellement disponibles sont contradictoires et ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre stress et augmentation du risque de cancer. Notons cependant que deux études concluent à une association entre le nombre d'événements de vie stressants et le risque de cancer du sein (Duijts et al., 2003 et Lin et al., 2013).

Sur le plan physiologique, une situation de stress engendre la libération d'hormones telles que l'adrénaline et le cortisol, qui font notamment augmenter la pression artérielle et accélérer le rythme cardiaque, et perturbent certains rythmes circadiens (processus biologiques qui ont une oscillation d'environ 24 heures). Ces éléments d'ordre physiologique ont fait naître l'hypothèse d'une association entre le niveau de stress et l'augmentation du risque de cancer. Il est difficile de distinguer si l'apparition de cas de cancer est due aux effets du stress ou à ses facteurs.

3.3 - Les facteurs de risque environnementaux

Selon l'OMS, à l'échelle mondiale, 19% de tous les cancers peuvent être attribués à l'environnement, y compris au milieu professionnel, et sont à l'origine de 1.3 millions de décès chaque année (Inserm, 2009). Selon Chasles & Fervers (2011), les cancers attribuables aux expositions environnementales fluctuent entre 5 et 30 %. Pour confirmer l'existence d'un lien entre exposition et cancers, les scientifiques ont recours aux **méta-analyses** afin d'avoir un nombre suffisant de cas (Chasles & Fervers, 2011). Certains cancers trouveraient principalement leur origine dans des causes environnementales. On peut par exemple lire que seulement 4% des leucémies, mais 83% pour les mésothéliomes (poumons) auraient pour cause une exposition environnementale.

On distingue par ailleurs l'exposition **professionnelle** de l'exposition **domestique** (ou **résidentielle**). On estime qu'environ 10% des salariés sont exposés à des cancérogènes reconnus comme tels. 5% des cancers français seraient d'origine professionnelle. Les plus fréquents étant le mésothéliome et les cancers bronchiques provoqués par l'amiante (Baillet, 2015). Les travailleurs peuvent être exposés à certaines substances cancérogènes telles que l'amiante, le benzène, le chlorure de vinyle, le goudron... Travailler dans la production d'aluminium peut augmenter la fréquence des cancers du poumon et de la vessie (Baillet, 2015). De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'exposition professionnelle aux pesticides est corrélée positivement à un risque accru de développer certaines pathologies (Gamet-Payraastre, 2020) (voir chapitre 3.3.2 – *L'exposition aux pesticides*).

3.3.1 – La pollution de l'air

En plus des deux gaz qui le composent majoritairement (dioxygène et diazote), l'air peut contenir des polluants de différentes origines : naturelle (radon, polluants émis par les volcans) ou produits par les activités humaines (industrielles, domestiques, agricoles, transports).

a) La pollution naturelle : l'exposition au radon

Le radon est un gaz issu de la désintégration de l'uranium naturellement contenu dans les sols, particulièrement dans les régions granitiques, volcaniques et uranifères. Après le tabac, l'exposition domestique au radon représente la deuxième cause de cancer bronchique en France. 5 % à 10 % des décès par cancer du poumon seraient dus au radon issu des irradiations naturelles des sols granitiques d'habitations (<https://www.fondation-arc.org/>).

b) La pollution anthropique

La pollution de l'air de source anthropique est définie comme « *l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens et matériels et à provoquer des nuisances olfactives excessives* »⁶.

L'évaluation de l'impact de la pollution de l'air sur la santé est rendue complexe pour plusieurs raisons. De nombreux polluants sont présents dans l'air et peuvent interagir entre eux. La composition de l'air est très variable selon le lieu, la saison, la température, les activités avoisinantes, l'humidité... L'exposition à la pollution de l'air est très variable selon les individus et dépend des lieux fréquentés et des activités pratiquées. L'impact de la pollution de l'air dépend de l'état de santé général de l'individu et de ses antécédents, qui modifient sa sensibilité. Les maladies potentiellement dues à la pollution de l'air sont multifactorielles, c'est-à-dire que la pollution ne constitue que l'un des facteurs qui contribuent à leur apparition ; il est alors complexe d'évaluer dans quelle proportion.

On distingue l'**air extérieur ou air ambiant** (pour lequel la pollution est souvent nommée « pollution atmosphérique ») de l'**air intérieur**, qui est l'air contenu dans les espaces clos.

La pollution de l'air extérieur (ou air ambiant)

Dans le monde, pour la période 1990-2016, la pollution de l'air est le 5^{ème} facteur de risque pour la santé (après la malnutrition, les risques alimentaires, l'hypertension artérielle et le tabagisme) (Gakidou et al., 2017). Elle provoque la mort prématurée de sept millions de personnes chaque année.

Les principales sources de pollution extérieure sont liées à l'activité humaine. Les origines sont diverses :

- L'industrie de la chimie et de la pétrochimie (raffinage de pétrole), la sidérurgie, métallurgie, aciérie,...
- L'incinération des déchets
- La production d'énergie : centrale nucléaire, charbon, gaz, pétrole...
- L'agriculture : engrais, pesticides...
- Les transports : particules fines et ultrafines...

⁶ Définition de la loi sur l'air de 1996 : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/qu-est-ce-que-la-pollution-de-l-air>

Depuis 2013, la pollution de l'air est reconnue comme étant une des premières causes environnementales de décès par cancer. Les matières particulaires, une composante majeure de pollution de l'air, ont été évaluées séparément et ont également été classées comme substances cancérigènes avérées pour l'homme. Cette évaluation de l'IARC a montré un risque accru de cancer du poumon avec des niveaux croissants d'exposition aux particules et la pollution de l'air. Il y a donc un nombre de preuves suffisant pour valider que l'exposition à la pollution de l'air extérieur provoque le cancer du poumon (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., 2016). Le lien entre la pollution de l'air et le cancer du poumon est bien établi : 6 à 11 % des décès par cancer du poumon seraient attribuables à l'exposition chronique aux particules fines.

Les experts de l'IARC ont également noté une association positive avec un risque accru de cancer de la vessie.

Certaines substances qui entrent dans la composition de l'air ont également fait l'objet d'une évaluation spécifique, comme par exemple le benzène, le formaldéhyde ou les particules de diesel, qui sont classées dans le groupe 1 (substances cancérigènes avérées) ou l'acétaldéhyde et certains HAP (hydrocarbures aromatique polycycliques) classés dans le groupe 2B (substances cancérigènes possibles).

La pollution de l'air intérieur

L'air intérieur peut également être pollué. Il s'agit de lieux privés, lieux de travail ou lieux public. La pollution de l'air intérieur n'est pas à négliger puisque nous passons en moyenne 85% de notre temps dans des espaces clos (pour les pays dits développés).

On retrouve dans l'air intérieur des polluants tels que la fumée de tabac, les émissions de chauffages, les matériaux d'isolation, les produits d'entretien et de bricolage, de désodorisants ou encore des pesticides domestiques.

Le **benzène** est, par exemple, fortement associé à des cas de leucémie (IARC). Le benzène est un précurseur pour la synthèse de nombreux composés organiques : matières plastiques, caoutchoucs synthétiques, solvants, plastifiants, détergents, parfums, colorants, additifs alimentaires, médicaments, pesticides...

L'inhalation du **formaldéhyde** augmente le risque de cancer du nasopharynx et de leucémie (IARC). Le formaldéhyde est utilisé comme désinfectant ou biocide, comme fixateur et comme liant dans des résines (produits de bricolage, d'entretien, colle, revêtements des murs, sols, meubles, plastiques...). Il se retrouve également dans la fumée de tabac.

3.3.2 – L'exposition aux pesticides

Les pesticides sont des composés biologiquement actifs capables individuellement d'exercer des effets spécifiques sur différentes cibles ayant un rôle primordial dans le fonctionnement cellulaire et par extension dans les grandes fonctions physiologiques de l'organisme (Gamet-Payraastre, 2020). Une hypothèse décrit que les pesticides provoqueraient une instabilité générale du génome, ce qui pourrait entraîner que deux gènes soient exprimés en même temps alors que normalement ils ne le sont pas. Les cellules anormales résistent alors aux mécanismes de mort cellulaire programmée (Agopian et al., 2009).

L'IARC a évalué et classé une soixantaine de pesticides : l'**arsenic** est classé cancérigène certain pour l'Homme (groupe 1) ; l'application d'insecticides non arsenicaux en milieu professionnel, le **captafol** et le **dibromure d'éthylène** sont classés comme cancérigènes probables (groupe 2A) et dix-neuf molécules classées comme cancérigènes possibles (groupe 2B). Le **glyphosate** (herbicide), le **malathion** et le **diazinon** (insecticides) ont été classés cancérigènes probables pour l'homme (groupe 2A) et les insecticides **tétrachlorvinphos** et **parathion** ont été classés cancérigènes possibles pour l'homme (groupe 2B) (IARC, en mars 2015). Cinq nouvelles substances utilisées comme pesticides sont également reprises dans la classification de l'IARC (Tableau 1) : le **pentachlorophénol** (PCP) (Groupe 1), le **2,4,6-trichlorophénol** (TCP) (Groupe 2B), et l'**aldrine**, le **dieldrine**, et le **3,3',4,4'-tétrachloroazobenzène** (TCAB) (Groupe 2A) (IARC en octobre 2016).

Les pesticides proviennent en majeure partie de l'agriculture, via l'air respiré, le contact avec le sol, l'eau ou l'ingestion d'aliments contenant des résidus. Le **consommateur** est exposé à de faibles doses de pesticides mais également à un mélange de ces composés. Dans ce mélange, les pesticides peuvent interagir entre eux et induire des effets synergiques. La prédiction des effets cocktails est difficile à réaliser, compte tenu de la diversité des effets des pesticides, des niveaux d'interactions et des capacités d'adaptation et de réponses biologiques de l'organisme (Gamet-Payraastre, 2020). Les études épidémiologiques réalisées chez les consommateurs d'aliments issus de l'agriculture biologique, dont les teneurs en pesticides sont sensiblement réduites, montrent une relation inverse avec l'incidence des maladies métaboliques et les taux de certains cancers (Gamet-Payraastre, 2020).

Chez les **agriculteurs** en particulier, il existerait un lien moléculaire entre l'exposition aux pesticides et la prolifération des cellules, précurseurs de cancer. De nombreuses études épidémiologiques concernant le risque de cancers en milieu agricole ont été menées dans le monde ces 30 dernières années. Parmi les études épidémiologiques menées actuellement en France, l'étude nationale AGRICAN (AGRICulture et Cancers) a montré que la santé des salariés et des exploitants agricoles était meilleure que celle du reste de la population française. Les agriculteurs sont moins sujets à certain type de cancers, liés au tabagisme (poumons, bronches, trachée, œsophage, vessie, pancréas) ou liés à l'alimentation et l'activité physique (colon, foie) probablement en raison

d'un plus faible taux de fumeurs parmi les agriculteurs et d'une activité physique quotidienne plus élevée que la moyenne (AGRICAN, 2014). Par ailleurs, l'étude de cohorte française montre un nombre plus important de **certains cancers** chez les agriculteurs. Des études en populations agricoles suggèrent l'implication des pesticides dans les tumeurs cérébrales, les cancers hormono-dépendants (prostate, sein, testicules, ovaire) et certaines hémopathies malignes (Inserm, 2009).

Les manipulations ou l'emploi d'**arsenic** ou de ses composés minéraux, notamment lors des **traitements anticryptogamiques** de la vigne ou lors de l'usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés sont reconnu comme pouvant entraîner des cancers bronchiques primitifs. Ces cancers sont reconnus en France comme maladie professionnelle (AGRICAN, 2014). L'impact des pesticides est également mis en cause dans la survenue de tumeurs cérébrales

L'**exposition chronique des parents** aux polluants de l'environnement a des effets trans-générationnels. Ces effets ont déjà été observés pour des substances chimiques (ex. méthoxychlore, bisphénol A, dioxine). Des lésions (épi)génétiques peuvent en effet être générées après exposition de la lignée germinale, puis être transmises à travers les générations. Leur accumulation dans les cellules germinales des parents pourrait conduire à une prédisposition des descendants à des maladies d'origine multifactorielle (ex. maladies pédiatriques, prédisposition au cancer) (ANSES, 2018).

L'utilisation de **pesticides** domestiques, notamment d'insecticides, par la mère pendant la grossesse et pendant l'enfance a été suspectée dans les leucémies et, à moindre degré, les tumeurs cérébrales chez les enfants (Inserm, 2009).

3.3.3 – L'exposition aux UVs naturels

En quantité modérée, le soleil est bénéfique pour la santé. Mais une exposition excessive et inconsiderée aux rayons du soleil peut entraîner plusieurs risques pour la santé, tels que des coups de soleil, un vieillissement prématuré de la peau, une photosensibilisation, et l'apparition de cancers de la peau ou lésions oculaires. L'hyperexposition solaire constitue un facteur de risque du mélanome malin (voir chapitre 7 - *Les cancers de la peau*).

Il est clairement démontré que l'exposition aux UVs est un facteur de risque pour les cancers de la peau. L'incidence des cancers de la peau varie selon la région et son taux d'ensoleillement (Schiller et al., 2009a).

3.3.4 – L'exposition aux ondes électromagnétiques et autres irradiations

Les champs électromagnétiques sont émis par les téléphones mobiles, leurs antennes-relais (stations de base), les stations radar, les émetteurs de radio et de télévision ou encore les antennes wifi.

Des études montrent que les ondes électromagnétiques ont des effets biologiques : elles provoquent une agitation moléculaire qui conduit à une augmentation de la température et à la création de courants électriques internes. La chaleur ainsi générée est toutefois évacuée du corps humain grâce aux processus naturels de thermorégulation. Cependant, une incertitude subsiste : en cas d'exposition de longue durée ou très intense, notre organisme pourrait ne pas être capable de compenser l'effet des ondes. Certains scientifiques estiment qu'il pourrait alors y avoir un risque pour la santé.

La proximité d'une centrale nucléaire (Sermage-Faure et al., 2012) ou d'une ligne à haute tension (Sermage-Faure et al., 2013) seraient des facteurs de risque de développer une LLA.

3.3.5 – L'exposition aux agents infectieux

Certains virus ou bactéries (et les maladies qui les accompagnent) peuvent augmenter le risque de développer des cancers. A l'échelle mondiale, près de 20 % des cancers sont liés à des infections virales. Le tableau 2 ci-dessous reprend les agents et les cancers associés.

L'exposition aux agents infectieux cancérogènes peut également dépendre du **mode de vie** des individus (comportement sexuel à risque, rejet de la vaccination).

Tableau 2 : Agents biologiques provoquant des cancers, évalués par le Groupe de Travail des Monographies du CIRC
(source : <https://www.cancer-environnement.fr/370-Infections-et-cancer.ce.aspx>)

Agents du Groupe 1	Cancers associés	Cancers suspectés
Virus Epstein-Barr (EBV)	Carcinome du nasopharynx, Lymphome de Burkitt, Lymphome non-hodgkinien associé à une immuno-suppression, Lymphome T/NK extra-nodal (de type nasal), Lymphome hodgkinien	Carcinome gastrique Carcinome de type épithéliome lymphoïde
Virus de l'hépatite B (VHB)	Carcinome hépatocellulaire	Cholangiocarcinome Lymphome non hodgkinien
Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome hépatocellulaire Lymphome non hodgkinien*	Cholangiocarcinome*
Virus herpétique associé au sarcome de Kaposi (KSHV)	Sarcome de Kaposi Lymphome primaire d'effusion	Maladie de Castleman multicentrique
Virus de l'immunodéficience humaine, type 1 (VIH-1)	Sarcome de Kaposi Lymphome non-hodgkinien, Lymphome hodgkinien Cancer du col de l'utérus, de l'anus, de la conjonctive	Cancer de la vulve, du vagin, du pénis, Cancer de la peau non mélanome, Carcinome hépatocellulaire
Virus du papillome humain type 16 (HPV-16)*	Carcinome du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité orale, de l'oropharynx et des amygdales	Cancer du larynx
Virus lymphotrope T humain de type -1 (HTLV-1)	Leucémie et lymphome de l'adulte à cellules T	-
<i>Helicobacter pylori</i>	Carcinome gastrique non cardial, Lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de cellules B de faible malignité	-
<i>Clonorchis sinensis</i>	Cholangiocarcinome	-
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Cholangiocarcinome	-
<i>Schistosoma haematobium</i>	Cancer de la vessie	-

4 - Les facteurs de confusion (ou confondants)

Les facteurs de confusion, dans le cadre de recherche sur le cancer, sont des facteurs qui peuvent mener à un lien erroné entre facteur et développement d'un cancer. Par exemple, les buveurs de café ont plus de chance de développer un cancer du poumon. La consommation de tabac représente ici un facteur de confusion car une grande majorité des gros buveurs de café sont également fumeurs.

Il est donc important, dans les études épidémiologique de tenir compte d'un maximum de facteurs de confusion afin d'éviter toute association erronée. Un biais de confusion peut être corrigé par des méthodes statistiques appropriées.

Les facteurs de confusion tels que le statut socioéconomique (défaveur sociale), le rayonnement ultra-violet, le diabète et l'obésité sont décrits ci-dessous. D'autres maladies métaboliques, la disponibilité des offres de soins ou encore les campagnes de prévention et de dépistage constituent aussi d'autres facteurs de confusion et mériteraient d'être davantage investigués.

4.1 - Le statut socioéconomique

Le statut socioéconomique des populations peut refléter certains modes de vie et peut être parfois lié à certaines expositions environnementales. Il pourrait dès lors influencer le risque de développer un cancer. On observe par exemple que les plus fortes augmentations des cancers associés à l'obésité et au diabète de type 2 furent observées dans les pays à **revenus faibles et moyens** (Tran, 2019).

Une étude scientifique a suivi 15 111 enfants français de moins de 15 ans avec un diagnostic de cancers et 45 000 enfants témoins (Marquai et al., 2016). Le statut socioéconomique des enfants est évalué au travers de l'**EDI** (European Deprivation Index) avec une spatialisation fine (IRIS). Les auteurs concluent que vivre dans des milieux défavorisés est **inversement** associé au risque pour les enfants de développer une leucémie lymphoblastique aigüe (LLA).

Une étude décrit également un **lien entre comorbidités et indice socioéconomique** (Barnett et al., 2012). Les comorbidités des personnes diagnostiquées avec une maladie coronarienne, un diabète, une maladie pulmonaire obstructive chronique ou un cancer étaient plus fréquentes chez les personnes vivant en zones défavorisées, à l'exception de la démence et de la fibrillation auriculaire. Les personnes vivant dans des zones défavorisées étaient beaucoup plus susceptibles de souffrir de bronchopneumopathie chronique obstructive, de dépression et de troubles douloureux comme comorbidités que d'autres troubles (Figure 6).

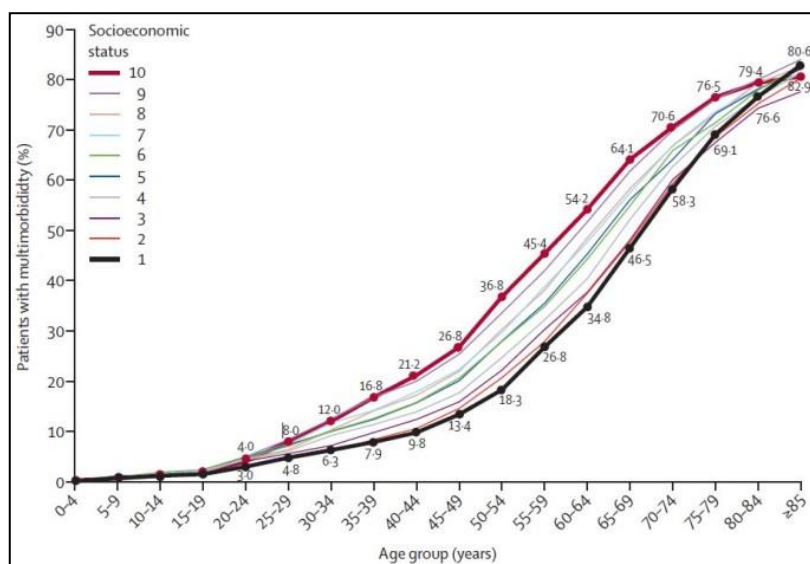


Figure 6 : Prévalence de la multimorbidité selon l'âge et le statut socio-économique (Barnett et al., 2012)
Le statut socioéconomique 1 = le plus riche, 10 = le plus défavorisé

Des chercheurs français ont tenté de mesurer les relations entre **précarité** et **facteurs de risque** (Moulin et al., 2006). La précarité est mesurée quantitativement par le score EPICES (11 questions binaires mesurant les difficultés sociales et matérielles). Des relations score-dépendantes statistiquement significatives sont observées pour les facteurs de risque de cancer : tabac, alcool, sédentarité, obésité, dosages des gammaGT et du volume globulaire moyen, non-suivi gynécologique, non-suivi médical. Le score EPICES permet d'identifier des patients à risque de mauvais pronostic nécessitant un accompagnement dans les parcours de dépistage comme de soins.

4.2 - Le rayonnement ultra-violet

En plus de constituer un facteur de risque bien connu pour les cancers de la peau, l'exposition aux rayonnements UVs peut également être liée à une augmentation de l'incidence de certains types de leucémies infantiles (Coste et al., 2015, 2017). Les auteurs ont montré une association positive entre l'exposition aux rayonnements UVs (à la naissance, comme au moment du diagnostic) et les précurseurs de la leucémie lymphoblastique aigüe à cellules B chez les enfants de moins de 0 à 4 ans. Pour chaque augmentation de 25 J/cm² d'exposition UVs, il y a une augmentation significative des précurseurs de la leucémie. Dans une autre étude française, l'exposition résidentielle aux rayonnements UVs est dès lors utilisée comme variable d'ajustement lors de l'évaluation de l'association entre les leucémies infantiles et un indicateur de l'exposition résidentielle aux pesticides (Coste et al., 2020).

4.3 - Les pathologies métaboliques

4.3.1 – Le diabète

Le diabète est une **maladie chronique** qui apparaît lorsque le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline ou quand le corps ne parvient plus à utiliser efficacement l'insuline qu'il produit⁷.

Le **diabète de type 1** est une maladie auto-immune dans laquelle notre système immunitaire produit des anticorps qui détruisent les cellules bêta du pancréas productrices de l'insuline. Ce type de diabète apparaît le plus souvent dans l'enfance ou au début de l'âge adulte. Le diabète de type 1 concerne environ 10% des personnes diabétiques. Les personnes diabétiques de type 1 ont besoin d'injections quotidiennes d'insuline ou d'une pompe à insuline pour survivre : ce diabète est dit "insulinodépendant".

Le **diabète de type 2** est le plus fréquent et sa prévalence est en augmentation. Il apparaît en général après la quarantaine mais on trouve aussi des cas de diabète de type 2 chez des personnes de plus en plus jeunes.

Un patient diabétique de type 2 de 50 ans perd en moyenne 6 années d'espérance de vie. Cet **excès de mortalité** peut être rapporté pour 60% aux causes cardiovasculaire et 40% aux cancers et autres causes (Durlach, 2011). Une **relation entre diabète de type 2 et cancer** a clairement été démontrée. On observe en effet chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de différents types de cancers, notamment pancréatique,

⁷ Site de l'association belge du diabète www.diabete.be

hépatique, colorectal, mammaire, des voies urinaires ainsi que de l'endomètre. Ce lien entre diabète et cancer est lié à l'obésité mais il semble aussi lié à l'hyper-insulinémie ainsi qu'à certains facteurs de croissance et à l'inflammation chronique de bas grade (Durlach, 2011).

Le diabète de type 2 semble par contre exercer un effet protecteur sur la survenue du carcinome de la **prostate**. Les mécanismes impliqués sont multiples mais restent des hypothèses (Tran, 2019).

Contrairement au diabète de type 2, le risque de cancer dans le diabète de type 1 n'est pas clairement établi. Il se pourrait que cette différence soit liée à un déficit d'insuline plutôt qu'à une résistance à l'insuline. Parallèlement, les diabétiques de type 1 sont rarement obèses et ne présentent pas le même risque cardio-métabolique que les diabétiques de type 2 (Tran, 2019).

La prévalence du diabète par communes belges est disponible sur le site de l'AIM : https://atlas.ima-aim.be/jive?workspace_guid=9fea6e51-7d68-43ce-9293-9b7f681a4d9b&

4.3.2 – L'obésité

Il existe des liens entre l'obésité et le risque de développer des cancers. L'obésité se mesure avec l'indice de masse corporelle, mais ce dernier ne tient pas compte de la répartition des graisses. La circonférence de taille corrèle davantage avec la graisse péri-viscérale abdominale qui prédispose aux complications cardio-métaboliques. Les études qui ont analysé la contribution de la circonférence de taille au risque de cancer, ont révélé une augmentation du cancer du sein et du côlon. Ces données suggèrent que le déséquilibre métabolique, indépendamment de l'indice de masse corporelle, est associé au risque accru de certains cancers.

Le rôle favorisant de l'obésité sur l'apparition de certains cancers est connu de longue date et serait responsable de 14 % des décès chez l'homme (cancers digestifs et prostatiques) et de 20 % des décès chez la femme (cancers du sein après la ménopause et de l'endomètre)(Durlach, 2011).

Le cancer du poumon, par contre, montre une relation inverse avec l'indice de masse corporelle. Celle-ci est possiblement expliquée par la répartition des graisses, par des facteurs confondants tels que le tabagisme actif et par une causalité inversée où le cancer est à l'origine de la perte pondérale (Tran, 2019).

Il est actuellement confirmé que l'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants, certains ou probables, de certains cancers dont, notamment, le cancer du sein, de l'endomètre, de l'œsophage et du côlon comme le démontrent plusieurs revues systématiques et méta-analyses (Cogliano et al., 2010, Schlienger et al., 2009). Cependant, certains auteurs se questionnent néanmoins sur l'influence du poids en tant que facteur de risque ou comme facteur de confusion (Baillet, 2015) :

Polluant => cancer

Polluant => prise de poids => cancer

Polluant => perturbations métaboliques => prise de poids => cancer

4.3.3 – Le diabète et l'obésité

L'obésité et le diabète de type 2 ont une prévalence en constante augmentation dans les pays industrialisés, et tous deux sont associés avec un risque accru de développer certains cancers. L'obésité, le diabète et le cancer partagent des modifications hormonales, immunitaires et métaboliques qui peuvent expliquer cette association (Tran, 2019). Plus de 80 % des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses et l'excès de tissu adipeux viscéral est l'un des facteurs principaux à considérer dans la physiopathologie des cancers chez ces patients (Durlach, 2011).

La plupart des types de cancer associés au diabète sont retrouvés en association avec l'obésité. Une étude réalisée en 2012 estime qu'environ 6 % de l'ensemble des cancers survenus étaient attribuables à l'effet combiné du diabète et de l'obésité (Tran, 2019).

5 - La latence des cancers

Le temps nécessaire pour qu'un cancer s'installe dans un organe est méconnu mais peut être très long. Selon Chasles & Fervers (2011), ces délais peuvent aller de **10 à 15 ans** et doivent être pris en compte dans les études de causalité. Selon d'autres études, le délai entre l'exposition à des facteurs de risque de cancer et l'apparition de celui-ci pourrait être plus long encore (de 20 à 40 ans). Cette latence entre exposition aux substances cancérigènes et diagnostic du cancer rend les mesures de prévention des risques d'exposition à ces substances tardives et difficiles à mettre en place.

Il existe également des périodes de la vie, où l'organisme est plus vulnérable à certaines expositions (enfance, puberté, ménopause...) et où celles-ci, même modérées, peuvent entraîner des effets sur la santé (AGRICAN, 2014).

6 - Les cancers retenus pour ELEnSa

Dans le cadre du projet ELEnSa (Etude des Liens Environnement Santé), une partie du travail vise à rechercher les associations potentielles entre l'exposition résidentielle des wallons aux pesticides agricoles (via un indicateur de pression agricole) et l'incidence de certains cancers en Wallonie. Les cancers retenus dans ce cadre sont les cancers cutanés, les cancers du système nerveux central, les cancers de la prostate et du testicule, ainsi que les affections hématologiques malignes (Tableau 3).

Tableau 3 : Liste des cancers retenus dans le cadre de recherche sur les liens potentiels avec les pesticides

Chapitre	ICD-10	Français	English
7	Les cancers de la peau		
7.2	C43	Mélanome malin de la peau	<i>Malignant melanoma of skin</i>
7.3	C44	Autres tumeurs malignes de la peau	<i>Other malignant neoplasms of skin</i>
8	Les cancers de l'organe reproducteur masculin		
8.1	C61	Tumeur maligne de la prostate	<i>Malignant neoplasm of prostate</i>
8.2	C62	Tumeur maligne du testicule	<i>Malignant neoplasm of testis</i>
9	Les cancers du système nerveux		
9.1	C70	Tumeur maligne des méninges	<i>Malignant neoplasm of meninges</i>
9.2	C71	Tumeur maligne de l'encéphale	<i>Malignant neoplasm of brain</i>
9.3	C72	Tumeur maligne de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du SNC	<i>Malignant neoplasm of spinal cord, cranial nerves and other parts of CNS</i>
10	Les affections hématologiques malignes		
10.1	C81-86	Lymphomes	<i>Lymphoma</i>
10.1.1	C81	Lymphomes Hodgkiniens	<i>Hodgkin's disease</i>
10.1.2	C82-86	Lymphomes non Hodgkiniens	<i>Non-Hodgkin lymphoma</i>
10.2	C90-95	Leucémies	<i>Leukaemia</i>

7 - Les cancers de la peau

Ces tumeurs malignes d'histologie variée se développent aux dépens des cellules de la peau. Ce sont des cancers de plus en plus fréquents. En 2016 en Belgique ont été recensés plus de 38 000 nouveaux cas (tous cancers de la peau confondus). Ces chiffres incluent 3069 cas de mélanomes et près de 7480 cas de carcinomes spinocellulaires, auxquels sont ajoutés environ 28 000 nouveaux carcinomes basocellulaires. Ces derniers ne sont pas recensés dans le Registre du Cancer qui ne reprend que les tumeurs invasives, c'est-à-dire celles qui envahissent les tissus environnant la tumeur proprement dite. Le Tableau 4 reprend les chiffres relatifs aux différents cancers de la peau en Wallonie en 2017.

Tableau 4 : Les différents types de cancers de la peau et leur incidence en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Les cancers de la peau		ICD-10	Incidence N absolu Wallonie, 2017
Mélanomes		C43	1066
Carcinomes	Spinocellulaires (CSC)	C44	1969
	Basocellulaires (CBC)		Non recensés par la FRC
Formes rares		-	Non recensés par la FRC
Total			3035

7.1 - Les facteurs de risque des cancers de la peau

7.1.1 – L'exposition au soleil et aux rayonnements UVs artificiels

L'exposition aux rayons UV est une des causes principales du cancer de la peau que cela soit une exposition au soleil ou aux UVs artificiels. L'exposition aux rayons ultraviolets pendant l'enfance et l'adolescence, surtout avant l'âge de 15 ans, accroît le risque de cancer cutané à l'âge adulte. Une exposition intermittente mais forte provoque des coups de soleil qui, à terme, favorisent le développement des mélanomes (Schiller et al., 2009a). Des études ont montré que l'incidence des cancers de la peau variait en fonction de la région, selon son taux d'exposition au soleil (Schiller et al., 2009b). Une étude de cohorte française montre également un nombre plus important de cancers de la peau chez les agriculteurs. Souvent à l'extérieur et fréquemment sans protection, les agriculteurs sont fortement exposés aux UVs (AGRICAN, 2014).

7.1.2 – L'hérédité

Les cancers de la peau, en tant que tels, ne sont **pas héréditaires**. On observe cependant des familles plus sujettes aux mélanomes (voir chapitre ci-dessous).

Le risque de développer un cancer cutané est toutefois influencé par certaines caractéristiques héréditaires, à savoir le phototype de peau (roux, pâle, peau blanche). Ainsi, les personnes à la peau claire qui bronzent difficilement et attrapent des coups de soleil courent davantage de risque de cancer cutané que les personnes à la peau plus foncée.

7.1.3 – Le tabac

Les fumeurs développent plus de kératoses (épaississements de la couche cornée de la peau), qui peuvent évoluer en cancers de la peau.

7.1.4 – Un traitement médical

Quelqu'un qui a reçu un traitement par irradiation court également un risque accru de cancers cutanés au niveau de la zone de peau irradiée. Par ailleurs, on constate un risque accru de cancer cutané chez les personnes ayant eu une transplantation d'organe en raison du traitement immunosuppresseur indispensables en cas de transplantation.

7.1.5 – Une maladie génétique

Certaines maladies génétiques comme le *xeroderma pigmentosum* (aussi appelée la maladie « des enfants de la lune ») ou l'albinisme oculocutané favorisent les cancers cutanés. Les cancers de la peau survenant chez les personnes atteintes de *xeroderma pigmentosum* peuvent être de trois types : carcinomes de type basocellulaire et spinocellulaire, et mélanomes (IARC Monograph, 2019).

7.1.6 – Les pesticides

L'exposition chronique à certains produits chimiques comme les herbicides, l'arsenic et certains produits à base de pétrole peuvent causer un cancer de la peau chez les personnes qui y sont exposées régulièrement et à long terme. L'étude de cohorte française AGRICAN explique également l'augmentation de la fréquence de cas de cancer de la peau chez les ouvriers agricoles par l'utilisation de pesticides arsenicaux en agriculture et plus particulièrement en viticulture et l'utilisation d'HAP (AGRICAN 2014). Ces expositions professionnelles aux UVs et aux pesticides peuvent agir en synergie pour le développement d'un cancer cutané.

7.2 - Les mélanomes (C43)

Selon la littérature, les mélanomes représentent 10% de l'ensemble des cancers de la peau. En Wallonie en 2017, on dénombre 587 nouveaux cas chez les femmes et 479 chez les hommes.

7.2.1 – Description

Les mélanomes se développent dans les mélanocytes (ou cellules pigmentaires) de la peau. Il y a des mélanocytes partout sur la peau, éparpillés ou regroupés en petits amas : naevi (grains de beauté). Le mélanome peut apparaître partout où il y a de la peau : muqueuses, œil, paupières, bouche, nez, gorge, vagin, anus, organes internes... Il existe 4 types de mélanomes :

- Le mélanome superficiel extensif (60-70% des cas) : lié à des coups de soleil importants dans le passé.
- Le mélanome de Dubreuilh (5-10% des cas) : apparaît principalement chez les personnes de plus de 50 ans. Il est lié à des expositions aux UV.
- Le mélanome nodulaire (moins de 5%), à croissance rapide, profonde.
- Le mélanome acrolentigineux (palmo-plantaire) : il ne serait pas lié à une exposition aux UV.

7.2.2 – Prévalence et incidence

C'est le **5^{ème} cancer** le plus fréquent en Belgique ; en excluant les cancers de la peau non-mélanomes (C44), non comptabilisés dans ce calcul. En Wallonie en 2017, **5%** des cancers sont des mélanomes malins, soit 1066 cas en 2017 (FRC). Le mélanome est moins courant que les carcinomes. Notons cependant que son incidence augmente de plus en plus, et ce malgré les campagnes de prévention. Selon les sources et les pays, l'incidence augmente de 2 à 10% par an. En Europe occidentale, son incidence est de 10 à 12/100 000 hab. Aux USA, 10 à 25/100 000 hab. L'incidence la plus élevée est en Australie 50-60/100 000 hab. En Wallonie en 2017, le taux d'incidence brute était de 32/100 000 individus chez les femmes et de 27/100 000 individus chez les hommes.

7.2.3 – Mortalité

Le mélanome malin est responsable de 90% des décès suite à un cancer de la peau. En 2016, 336 personnes sont décédées de ce cancer en Belgique. Le taux de survie à 5 ans est de 91,2%.

7.2.4 – Patients cibles

Le mélanome est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (incidence en 2007 en Wallonie : 53% de femme et 47% d'homme). En Wallonie, l'âge moyen du diagnostic est de 56 ans chez les femmes et de 60 ans chez les hommes (Figure 7).

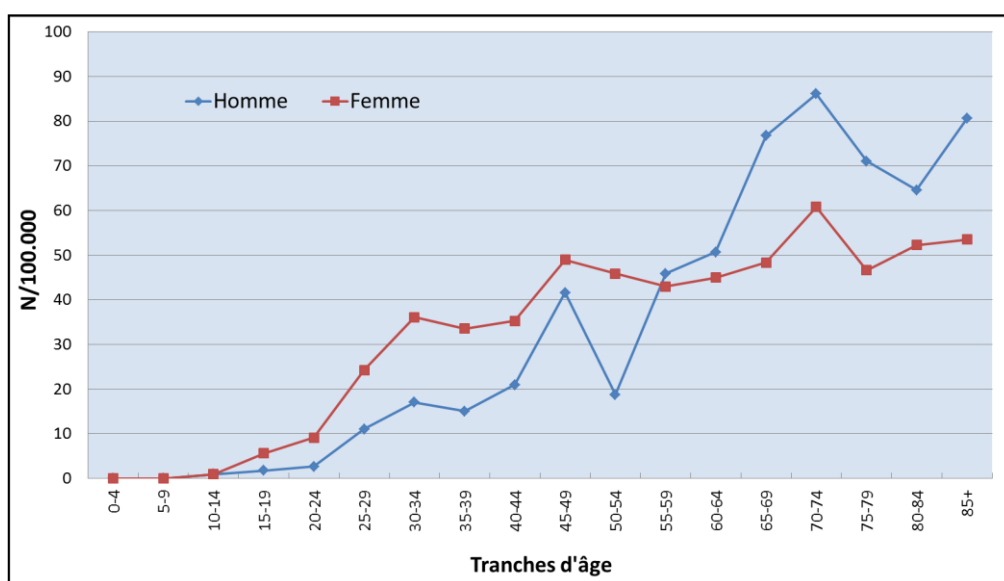


Figure 7 : Mélanome malin (C43) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) et par sexe, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

7.2.5 – Facteurs de risque supplémentaires

En plus, des facteurs de risque des cancers de la peau repris dans le chapitre ci-dessus, il existe trois facteurs de risque particuliers au mélanome.

La présence de grains de beauté

Le nombre et le caractère suspect des grains de beauté (naevi dysplasiques) doivent être surveillés. Les grains de beauté sont des tumeurs bénignes développées également à partir des mélanocytes. Le risque de transformation d'un naevus banal en mélanome est relativement faible (inférieur à 1 sur 10 000). Cependant, le nombre de naevus communs ou atypiques (naevus d'aspect hétérogène, à bords irréguliers, de plus de 5 mm) ou la présence de naevus de naissance (congénital), notamment géant (> 20 cm), augmentent le risque de mélanome.

L'hérédité

Lorsque plusieurs mélanomes sont diagnostiqués au sein d'une même famille, on suspecte une forme familiale avec la transmission d'un gène de prédisposition au mélanome. En France, 10 % des mélanomes sont en effet liés à des gènes de prédisposition transmis. Les mélanomes sont plus fréquents en cas d'antécédents personnels ou familiaux de la maladie de **Parkinson**.

L'exposition cutanée à certains pesticides

Une étude de l'AHS (Agricultural Health Study) documente le rôle de pesticides spécifiques (au niveau de la matière active) dans la survenue de mélanomes tout en prenant en compte les facteurs de risque majeurs connus de ces cancers. Dans cette étude, les mélanomes cutanés semblent associés de manière significative à l'utilisation des insecticides carbaryl, parathion et toxaphène ainsi que des fongicides dithiocarbamates (manèbe-mancozèbe) (Inserm, 2013).

7.3 - Les cancers de la peau non-mélanomes (C44)

Les 2 formes les plus fréquentes de cancers de la peau non-mélanomes sont le **carcinome basocellulaire** et le **carcinome spinocellulaire (ou épidermoïdes)**. Ils se développent à partir des cellules de l'épiderme. Ils représentent 80% des cancers de la peau. Les carcinomes cutanés atteignent tant les hommes que les femmes.

En raison de leur nombre élevé de diagnostics et de leur taux de mortalité faible, les carcinomes basocellulaires (CBC) ne sont pas enregistrés à la FRC ; par contre, les carcinomes spinocellulaires (CSC) sont enregistrés. Dans les calculs de comparaisons d'incidences, les cancers de la peau non-mélanomes (CBC + CSC) sont souvent exclus du nombre total des cancers.

7.3.1 – Le carcinome basocellulaire

Description

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont des maladies des cellules de la peau appelées cellules basales de l'épiderme. 75% des cancers de la peau sont des carcinomes basocellulaires. C'est le cancer de la peau qui se soigne le mieux. Dans 80% des cas, il apparaît au niveau du visage et du cou.

Prévalence et incidence

C'est un des cancers les plus fréquents dans le monde. Son incidence augmente fortement.

Mortalité

Il est la forme la moins dangereuse de cancer cutané. Les métastases du CBC sont très rares, moins de 0,5% des cas (Topin et al., 2014). C'est la raison pour laquelle il n'est pas repris dans les chiffres du cancer.

Patients cibles

Ce type de cancer survient surtout chez les personnes âgées de 45 ans et plus, mais des personnes plus jeunes peuvent également en être atteintes. Il apparaît principalement chez des personnes à la peau claire et cheveux blonds ou roux.

7.3.2 – Le carcinome spinocellulaire (ou épidermoïde)

Description

Le carcinome spinocellulaire (CSC) est une maladie des cellules de la peau appelées kératinocytes. Il est plus superficiel que le CBC et peut métastaser. Sa croissance est plus rapide que celle du carcinome basocellulaire. Le CSC est par conséquent plus agressif que le CBC. Il apparaît principalement dans les zones exposées (face).

Prévalence et incidence

La prévalence augmente fortement ces dernières années. L'incidence varie selon les régions et leur degré d'exposition au soleil.

Patients cibles

En Wallonie en 2017, on dénombre 846 nouveaux cas de carcinome spinocellulaire chez les femmes et 1123 chez les hommes, principalement chez les plus de 60 ans (Figure 8).

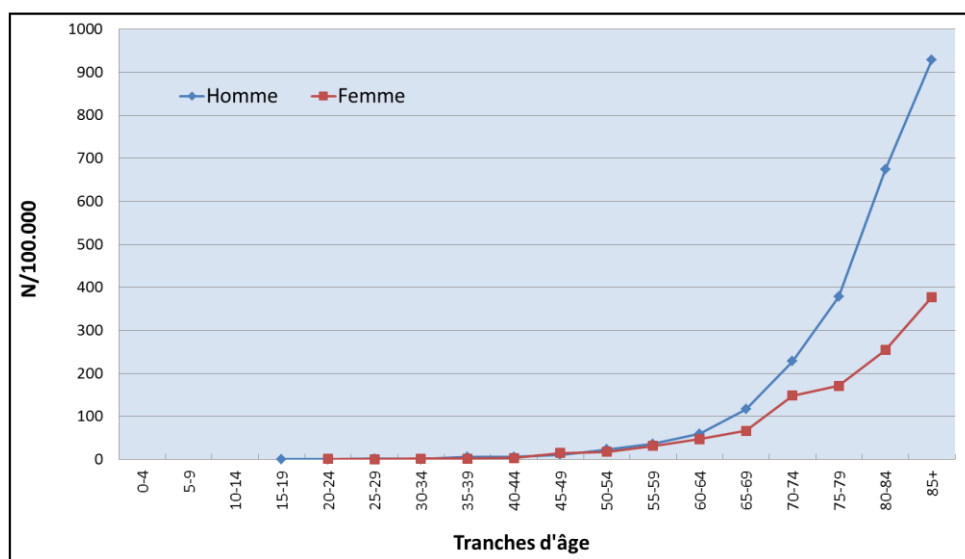


Figure 8 : Carcinome spinocellulaire (C44) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) et par sexe, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Facteurs de risque supplémentaires

Un traitement médical

Quiconque ayant reçu durant son enfance un traitement par irradiation court également un risque accru de cancer cutané au niveau de la zone de peau irradiée. L'exposition excessive et répétée aux rayons ionisants X ou gamma (notamment en imagerie médicale) ou à certains agents chimiques (tels que l'arsenic ou les goudrons) peut également induire l'apparition de CSC.

Par ailleurs, on constate un risque accru de cancer cutané chez les personnes ayant eu une **transplantation d'organe** (par exemple une greffe de rein) en raison des médicaments indispensables en cas de transplantation (immunodépression).

Environnement

Ces causes sont plus rare mais les personnes exposition à des toxiques, par exemple arsenic ou goudron peuvent développer des CSC (par exemple : le cancer des ramoneurs).

Génétique

Les albinos africains sont particulièrement touchés par le CSC (mortalité précoce très élevée).

8 - Les cancers des organes génitaux masculins

8.1 - Le cancer de la prostate (C61)

En Wallonie en 2017, on dénombre 2767 nouveaux cas chez les hommes.

8.1.1 - Description

Ces cancers sont à 90% des adénocarcinomes, tumeurs malignes développées aux dépens d'un épithélium glandulaire. On compte trois stades dans le cancer de la prostate. Premièrement, la tumeur est encore localisée dans l'enveloppe de la glande. Ensuite, la tumeur grossit localement et les cellules cancéreuses sortent de l'enveloppe, mais ne se sont pas répandues. Les premiers symptômes apparaissent. Enfin, les cellules cancéreuses quittent la prostate et envahissent les ganglions et les os pour y former des métastases.

8.1.2 - Prévalence et incidence

C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme (24% du nombre total de cancer chez l'homme) et le 3^{ème} cancer le plus fréquent en Wallonie hommes et femmes confondus (2767 cas, en 2017). Son incidence augmente, sûrement grâce au dépistage. Cependant, beaucoup de cancers de la prostate ne sont pas encore diagnostiqués. En effet, chez les hommes de 50 ans et plus, sans antécédents familiaux et ne présentant pas de symptômes, il n'y a actuellement pas d'argument décisif permettant d'encourager systématiquement la pratique de ce dépistage annuel.

8.1.3 - Mortalité

En 2016, 1523 personnes sont décédées du cancer de la prostate en Belgique. Le taux de survie à 5 ans est de 95.2% (en Belgique en 2017). La mortalité qui lui est associée est relativement faible par rapport à sa fréquence (15 % selon le rapport mortalité/incidence) mais ce cancer représente toutefois la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme en Wallonie (Figure 3) (IWEPS, 2013).

8.1.4 - Patients cibles

Ce cancer touche uniquement les hommes. La moitié des hommes de type caucasiens de plus de 80 ans serait atteint (Wikipédia). Avant l'âge de 50 ans, ce cancer est assez rare, ensuite l'incidence augmente rapidement (Figure 9). L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans (IWEPS, 2013).

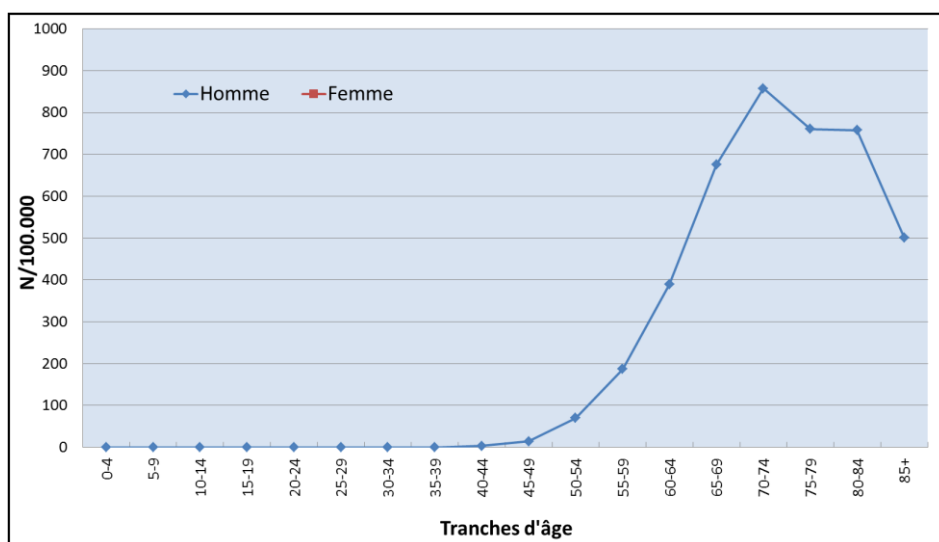


Figure 9 : Cancer de la prostate (C61) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000), en Wallonie en 2017 (source : FRC)

8.1.5 – Facteurs de risque

Les causes exactes du cancer de la prostate ne sont pas connues, mais des facteurs de risque sont identifiés.

Facteurs individuels et liés au mode de vie

L'âge

Le premier facteur de risque est l'âge. Le cancer de la prostate est très fréquent chez les plus de 80 ans. Cependant, son développement étant très lent, il n'est donc pas directement mortel.

L'alimentation

La viande rouge est incriminée, mais aussi le calcium, les produits laitiers et une alimentation riche en graisse (Fournier et al., 2004). Le faible taux constaté au Japon pourrait s'expliquer à la fois par des raisons génétiques et par l'alimentation. Le thé vert, le soja ou d'autres aliments riches en sélénium semblent en effet protéger la plupart des Japonais vivant au Japon. Plusieurs études scientifiques retiennent le lait comme facteur de risque pour les cancers hormono-dépendants comme ceux de la prostate, des ovaires et du sein. D'autres aliments semblent jouer un rôle protecteur : les lycopènes (présents dans les fruits et les légumes), les fruits secs et les légumineuses.

Le mode de vie

L'exercice physique pourrait avoir un effet légèrement protecteur (Wikipédia). Il en est de même pour l'exposition aux UV, elle aurait un rôle protecteur par le biais de la vitamine D (Fournier et al., 2004). Le travail de nuit pourrait augmenter l'apparition des cancers dits « hormonaux », dont fait partie le cancer de la prostate (Wikipédia).

Les antécédents familiaux

Le risque de développer un cancer de la prostate devient très élevé, multiplié par 10, si dans les "antécédents familiaux", un cancer de la prostate a été diagnostiqué soit chez deux parents (du 1^{er} ou 2^{ème} degré) avant l'âge de 55 ans, soit chez trois parents de la famille maternelle ou paternelle, quel que soit l'âge (Fournier et al., 2004).

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1^{er} et au 2^{ème} degré à une femme présentant un **cancer du sein**. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation : il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre (Fournier et al., 2004).

Les personnes atteintes de la **maladie de Parkinson**, et leurs proches jusqu'au 3^{ème} degré, courent un risque plus important de cancer de la prostate.

Les variations géographiques et ethniques

On constate une fréquence élevée de cancers de la prostate, probablement d'origine génétique, chez les noirs américains. En particulier, une mutation sur le chromosome 8 pourrait expliquer la plus grande fréquence de ce cancer chez les noirs américains (Fournier et al., 2004).

Facteurs environnementaux

On observerait un risque accru chez les hommes d'origine afro-antillaise. Les antillais seraient en contact avec le chlordécone (**insecticide** organochloré). Une étude de cohorte française montre également un nombre plus important de cancers de la prostate chez les agriculteurs (AGRICAN, 2014). La cohorte prospective de l'AHS aux États-Unis, menée auprès d'exploitants agricoles et d'applicateurs de pesticides, a confirmé le risque accru de survenue de cancer de la prostate chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides (de l'ordre de 19 %) ainsi que chez les applicateurs professionnels de pesticides (de l'ordre de 28 %) (Inserm, 2013). Le Tableau 5 détaille les résultats et liens trouvés dans différentes études entre cancer de la prostate et les différentes familles de pesticides.

Tableau 5 : Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer de la prostate (Inserm, 2013)

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Organochlorés		
Chlordécone	Population générale	++
Dieldrine	Population générale	±
β HCH	Population générale	±
Chlordane (trans nona- chlore)	Population générale	±
Organosphorés		
Coumaphos	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la pros- tate	+
Fonofos	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la pros- tate	+
Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates		
Butylate	Agriculteurs	+
Carbofuran	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la pros- tate	+
Pyréthroïdes		
Perméthrine	Agriculteurs avec antécédents familiaux de cancer de la pros- tate	+

++ d'après les résultats d'une étude cas-témoins avec une caractérisation par des marqueurs biologiques de l'exposition
+ d'après les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte AHS
± d'après les résultats d'études cas-témoins ou de cohortes

8.2 - Le cancer du testicule (C62)

En Wallonie en 2017, on dénombre 110 nouveaux cas chez les hommes.

8.2.1 – Description

Il existe différentes formes de cancers du testicule, se développant à partir de différents types de cellules testiculaires. Les cancers les plus fréquents (95 % des cas) naissent de cellules impliquées dans la production des spermatozoïdes, les cellules dites "germinales". On distingue différents types de **tumeurs germinales** :

- les **séminomes (50%)** : prolifération des cellules de l'épithélium germinale du tube séminale ;
- les **non-séminomes** (nom générique désignant l'ensemble des tumeurs germinales autres que le séminome) : prolifération des cellules de l'épithélium germinale du testicule même.

Il est possible que ces deux types de tumeurs se développent en même temps. On parle alors de **tumeurs combinées**. Il existe entre elles des différences de rythme de croissance de la tumeur et de mesure dans laquelle celle-ci donne naissance à des métastases.

8.2.2 – Prévalence et incidence

C'est un cancer assez rare (1% des cancers en Wallonie en 2017, soit 110 cas). C'est le 28^{ème} cancer en Wallonie en 2017. Cependant, l'incidence augmente avec les années. Celle-ci est plus élevée dans les pays développés, en particulier dans le Nord de l'Europe, que dans les pays en voie de développement. L'incidence varie selon l'origine ethnique des populations, elle est plus élevée parmi les populations caucasiennes que parmi celles originaires de l'Afrique subsaharienne (Inserm, 2013).

8.2.3 – Mortalité

Ce cancer a une mortalité faible ; le taux de survie à 5 ans en 2017 est de 98.2% (Belgique).

8.2.4 – Patients cibles

Il apparaît le plus fréquemment chez les hommes entre 20 et 40 ans (Figure 10).

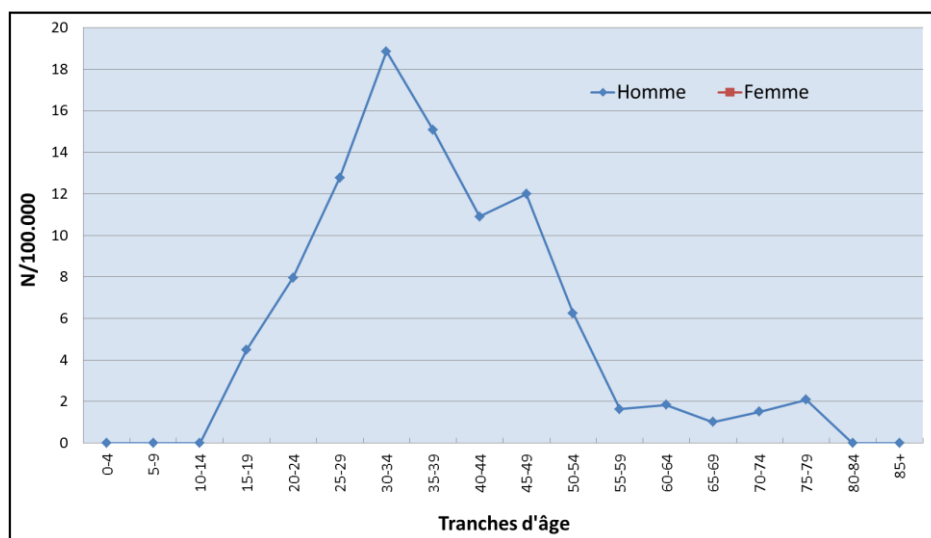


Figure 10 : Cancer du testicule (C62) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000), en Wallonie en 2017 (source : FRC)

8.2.5 – Facteurs de risque

Facteurs individuels et liés au mode de vie

L'étiologie du cancer du testicule est inconnue. Le seul facteur de risque unanimement reconnu est l'absence de descente ou la mauvaise descente testiculaire dans les bourses au cours du développement embryonnaire (cryptorchidie). Celle-ci intervient généralement avant la naissance (Inserm, 2013). Le cancer du testicule serait lié aux **atrophies testiculaires**. Le testicule diminue de volume suite, par exemple, à une diminution de l'irrigation sanguine (ou à une complication des oreillons). La raison pour laquelle un cancer se développe plus volontiers au niveau d'un testicule "atrophique" demeure obscure.

Le cancer du testicule pourrait être lié à l'**alimentation** (consommation de lait ou de galactose). Le gras du lait pouvant aussi avoir solubilisé des perturbateurs endocriniens.

Les hommes qui ont déjà eu auparavant un cancer du testicule courent un risque accru d'en développer un second (**récidive**).

Facteurs génétiques / héréditaires

Origine génétique

Les hommes dont un frère a été atteint par un cancer du testicule présentent un risque plus élevé que la moyenne d'en développer un à leur tour (6 à 10 fois plus élevé).

Ethnie

Ce cancer semble plus rare chez les populations noires africaines et chez les asiatiques que chez les personnes à peau blanche.

Lien avec la Cryptorchidie

La cryptorchidie est une anomalie de l'appareil génital masculin lorsqu'un ou les deux testicules ne sont pas descendus rapidement dans les bourses après la naissance. On suspecte néanmoins que cette anomalie de position n'est pas la cause de la tumeur. On pense plutôt à une **prédisposition héréditaire** qui joue un rôle à la fois dans le fait que le testicule ne descende pas et dans l'apparition de cancers à ce niveau.

Le syndrome de Klinefelter

Ce syndrome est caractérisé par plusieurs anomalies chromosomiques (caryotype masculin = formule XXY au lieu de XY). Il peut se traduire par une morphologie hypospadias (petit pénis) ou eunuchoïde (gynécomastie et petits testicules) chez l'adulte ou l'adolescent (Wikipédia). Cette maladie est souvent détectée pour infertilité ou avec un cancer de sein. Cette maladie génétique est associée à une incidence plus élevée de cancers du testicule.

Facteurs environnementaux

Une exposition à des perturbateurs endocriniens, à des produits cancérigènes in utero (tel que le diéthylstilbestrol) ou à un traitement hormonal de la mère peut augmenter le risque de cancer du testicule (Wikipédia). Parmi les études menées en Europe et aux Etats Unis, quelques une montrent un lien entre pesticides et cancer du testicule (Inserm, 2013). Le Tableau 6 reprend les substances pour lesquelles des études montrent une augmentation significative de cas de cancers du testicule.

Tableau 6 : Familles et substances actives impliquées dans les excès de risque du cancer du testicule (Inserm, 2013)

Famille Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Organochlorés		
Chlordane	Population générale	+
DDE	Population générale	+
Hydrocarbure aliphatique bromé		
Bromure de méthyle	Ouvriers en industrie de produits chimiques	+

+ d'après les résultats des études cas-témoins et d'une étude de mortalité

9 - Les cancers du cerveau et des autres parties du SNC

Les cancers du système nerveux central (SNC) sont classés en fonction de leur localisation dans le corps (Tableau 7). Notons que les noms des cancers étant formés à partir du type de cellules atteintes, on retrouve les mêmes noms pour des tumeurs situées au niveau du cerveau, des méninges, des nerfs ou de la moelle épinière. La Figure 11 montre l'évolution de l'incidence en fonction de l'âge pour l'ensemble des cancers du SNC (C70-C72).

Tableau 7 : Les différents types de cancers du SNC et leur incidence en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Cancers du cerveau et des autres parties du SNC	ICD-10	Incidence N absolu Wallonie, 2017
Méningiomes	C70	6
Cerveau	C71	244
Moelle épinière, nerfs crâniens et autres	C72	14
Total		264

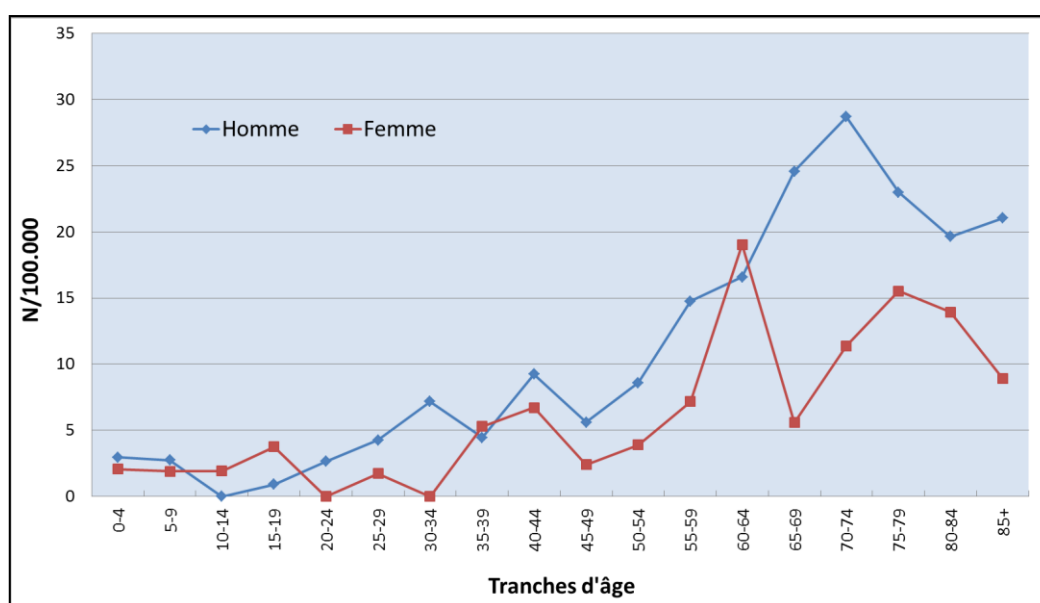


Figure 11 : Cancers du système nerveux central (C70-C72) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) et par sexe, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

9.1 - Le cancer des méninges (C70)

En Wallonie en 2017, on dénombre 2 nouveaux cas chez les femmes (dans les 60-64 ans) et 4 chez les hommes (chez des plus de 50 ans).

9.1.1 – Description

Un **méningiome** est une tumeur cérébrale développée à partir de cellules des enveloppes du cerveau et de la moelle épinière appelées les **méninges** (Figure 12). Développées en dehors du système nerveux, les méningiomes sont des tumeurs bénignes dans environ 75-80 % des cas mais peuvent se présenter plus rarement sous des formes plus agressives qui ont davantage tendance à récidiver ou qui peuvent menacer la vie du patient (Wikipédia).

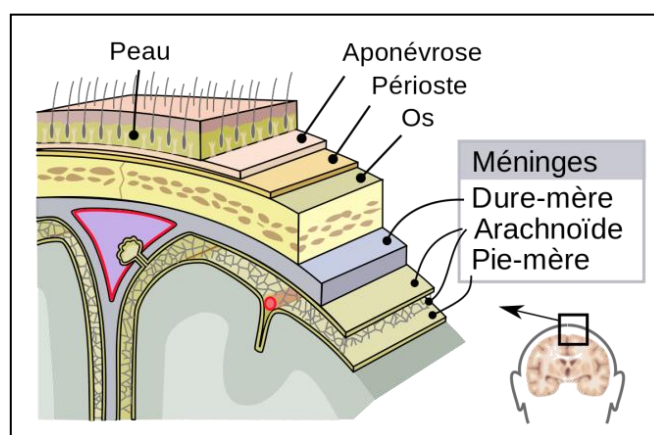


Figure 12 : Anatomie des couches du crâne humain (Wikipédia)

9.1.2 – Prévalence et incidence

Les méningiomes sont des cancers rares. En Wallonie en 2017, on dénombre 6 cas de cancers du cerveau, soit 0,03% des cancers. Cependant, l'incidence réelle des méningiomes pourrait être sous-estimée.

9.1.3 – Patients cibles

Les méningiomes surviennent principalement dans la deuxième moitié de la vie, avec un pic entre 60 et 80 ans. Ils surviennent plus fréquemment chez la femme que chez l'homme (sex-ratio : 2/1 ; malgré les chiffres en 2017 en Wallonie probablement peu représentatifs vu l'effectif réduit).

9.1.4 – Facteurs de risque

Parmi les facteurs environnementaux, on distingue deux grands types de facteurs de risque associés aux méningiomes : les facteurs hormonaux et les radiations ionisantes.

Les **hormones sexuelles** (œstrogène, progestérone), présentes notamment dans les traitements hormonaux de la ménopause, ont une influence sur la croissance des méningiomes. Elles peuvent contribuer à une augmentation de l'incidence chez les femmes impliquant la présence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dans près de 50 % des méningiomes.

Les **radiations ionisantes** constituent le second facteur de risque connu de méningiome. Leur incidence est augmentée chez les patients ayant subi une irradiation cérébrale dans l'enfance, à haute dose (cancer) mais également à des doses plus faibles (irradiation pour les teignes du cuir chevelu). L'influence des radiographies dentaires répétées sur l'augmentation d'incidence des méningiomes reste sujette à controverse.

On note une augmentation de l'incidence des méningiomes après un **traumatisme crânien**. Les méningiomes post-traumatiques seraient dus à une prolifération accrue des cellules arachnoïdiennes (Figure 12) dans le cadre du processus de réparation secondaire au traumatisme.

9.2 - Le cancer du cerveau (C71)

En Wallonie en 2017, on dénombre 95 nouveaux cas chez les femmes et 149 chez les hommes.

9.2.1 – Description

Les tumeurs dites cérébrales trouvent leur origine dans le cerveau. Il existe de nombreuses sortes de tumeurs du cerveau, qu'elles soient **bénignes** ou **cancéreuses**. Les tumeurs varient en fonction des cellules mise en cause et en fonction du degré d'agressivité de la lésion.

Les tumeurs au cerveau se classifient en tumeurs gliales (les plus courantes) et non-gliales. Les **tumeurs gliales**, appelées **gliomes**, dérivent des cellules gliales qui entourent les cellules nerveuses. On distingue différentes catégories de gliomes, tels que les astrocytomes⁸, glioblastomes⁸, oligodendrogliomes⁹ ou les épendymomes¹⁰.

Les **tumeurs cérébrales non-gliales** trouvent leur origine dans des tissus différents, tels que dans la région hypophysaire (craniopharyngiomes) ou dans la moelle épinière à la base du cerveau, dans le cervelet ou dans la partie arrière du cerveau (médulloblastomes ; il s'agit du cancer du cerveau de l'enfant le plus courant).

9.2.2 – Prévalence

Les tumeurs cérébrales sont des cancers rares. En Wallonie en 2017, on dénombre 244 cas de cancers du cerveau, soit 1% des cancers. Chez les enfants, après les leucémies, c'est le 2^{ème} cancer le plus fréquent (Figure 13).

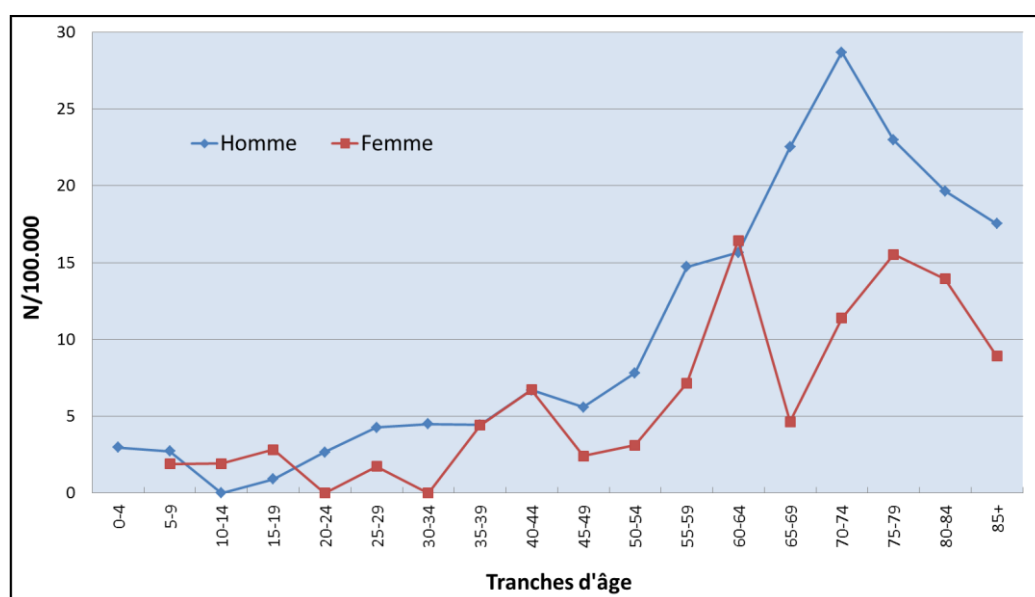


Figure 13 : Cancers du cerveau (C71) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) et par sexe, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

9.2.3 – Patients cibles

Les tumeurs cérébrales sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (respectivement 149 vs. 95 cas en 2017 en Wallonie). Bien qu'elles soient plus fréquentes chez les personnes âgées, les tumeurs cérébrales touchent les adultes à tout âge ainsi que les enfants. Chez les **enfants**, la plupart des cancers cérébraux sont **primitifs**. Chez les **adultes**, par contre, il s'agit de métastases dans la majorité des cas.

⁸ Les **astrocytomes** : tumeur qui se développe à partir des cellules gliales appelées astrocytes. Elle peut apparaître dans n'importe quelle zone du cerveau. Elles sont classées en quatre grades, selon leur agressivité et la vitesse à laquelle elles se développent. Les astrocytomes de grade 1 et 2 sont considérés comme bénins, ils évoluent lentement. Les astrocytomes de grade 3 sont malins, ils évoluent rapidement et ont tendance à s'infiltrer dans plusieurs zones du cerveau. Les astrocytomes de grade 4, appelés aussi « **glioblastomes** », sont les tumeurs les plus agressives. Les glioblastomes représentent 20 % de l'ensemble des tumeurs du cerveau.

⁹ Les **oligodendrogliomes** : tumeur qui se développe à partir des oligodendrocytes, un type de cellule gliale. Un oligodendrogliome peut être localisé dans n'importe quelle zone du cerveau.

¹⁰ Les **épendymomes** : tumeur le plus souvent bénigne, qui se développe dans les ventricules du cerveau ou le long des canaux qui transportent le liquide céphalo-rachidien. L'épendymome peut être localisé dans le cerveau ou au niveau de la moelle épinière.

9.2.4 – Facteurs de risque

Facteurs infectieux

Le lymphome du cerveau peut être indirectement favorisé par le **VIH**.

Une **infection virale** (par le SV40) de la mère pendant la grossesse pourrait augmenter le risque pour l'enfant de développer une tumeur au cerveau.

Facteurs héréditaires

Environ 5% des tumeurs cérébrales seraient associées à des anomalies génétiques héréditaires. Il existerait donc une prédisposition familiale aux tumeurs gliales (Carles et al., 2017).

Facteurs environnementaux

Certaines observations laissent penser que des facteurs environnementaux et professionnels pourraient être impliqués dans l'apparition des tumeurs au cerveau. On observe également des **variabilités géographiques**.

L'exposition professionnelle à certaines **substances chimiques** serait un facteur de risque (formaldéhyde, chlorure de vinyle, acrylonitrile...). Les professions incriminées sont celles de la fabrication de caoutchouc synthétique et de certains médicaments, de la production de polyvinyle, de pétrole brut et de produits dérivés du pétrole, de l'industrie nucléaire et de l'armement...

La manipulation de **pesticides** serait également en cause. Compte-tenu de la faible incidence des tumeurs du SNC, les études de cohorte existantes dont la cohorte AHS sont limitées et n'ont pu mettre en évidence un lien avec les tumeurs du SNC. Toutefois, des tendances à l'augmentation de la mortalité par tumeurs cérébrales ont été relatées dans certaines cohortes (Inserm, 2013). Quelques études ont exploré l'association entre l'exposition environnementale aux pesticides et la survenue de tumeur cérébrale (Carles et al., 2017). Il s'agissait principalement d'études basées sur le lieu de résidence des sujets (habiter dans une ferme ou à proximité, dans une zone à forte activité agricole ou à proximité d'une usine de production de pesticides). Certaines de ces études ont observé des associations positives. À noter qu'une étude écologique a également été menée concernant les expositions professionnelles aux pesticides en France fondée sur les données du recensement agricole et a mis en évidence une élévation du risque de 11 % statistiquement significative pour les expositions viticoles (Inserm, 2013). Une étude de cohorte française montre également un nombre plus important de cancers du cerveau chez les agriculteurs (AGRICAN, 2014).

On suspecte également l'exposition à des **champs électromagnétiques**, comme les téléphones portables, les lignes à haute tension ou certains appareils électroménagers.

Chez l'enfant, les facteurs de risque débattus sont l'exposition parentale aux **pesticides** avant la naissance et l'exposition maternelle aux **composés nitrés** pendant la grossesse (alimentation, tabac).

Les **rayonnements ionisants** seraient un des seuls facteurs de risque reconnus pour les tumeurs cérébrales (Carles et al., 2017). Ils sont d'ailleurs classés cancérogènes de catégorie 1 par l'IARC avec un niveau de preuve élevé pour les tumeurs cérébrales. Des études démontrent la relation entre différents types d'exposition externe aux rayonnements ionisants et une augmentation du risque de tumeurs cérébrales chez l'adulte. Une étude montre également l'association entre le risque de cancer chez les enfants et l'exposition de leur mère à des examens radiologiques pendant leur grossesse.

9.3 - Les tumeurs malignes de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du SNC (C72)

En Wallonie en 2017, on dénombre 7 nouveaux cas chez les femmes et 7 chez les hommes.

9.3.1 – Les neurinomes : tumeurs des nerfs

Parmi les tumeurs des nerfs, souvent désignées par le terme générique de **neurinomes**, on retrouve les schwannomes et les neurinomes. Ils représentent de 8 à 10 % des tumeurs diagnostiquées du SNC. Ils peuvent se développer à partir des nerfs crâniens ou au niveau de la moelle épinière, le plus souvent sur les racines postérieures et au niveau de la queue de cheval. Ce sont des tumeurs bénignes qui naissent dans les cellules de Schwann ou du tissu de soutien des nerfs qui produisent la myéline qui protège les nerfs. Leur évolution est lente et peut, parfois s'arrêter.

Des **facteurs environnementaux** tels que l'exposition professionnelle aux **pesticides** et une exposition excessive aux **ondes électromagnétiques** pourraient intervenir dans la survenue des neurinomes de l'acoustique. Des études suggèrent notamment que l'utilisation intensive quotidienne d'un téléphone mobile

(portable ou fixe sans fil) pendant 10 ans ou plus pourrait être impliquée, mais leur interprétation reste débattue¹¹.

9.3.2 – Les tumeurs de la moelle épinière

La moelle épinière est située dans la colonne vertébrale. Elle est entourée par plusieurs enveloppes qui la protègent : les méninges. La plus solide et la plus superficielle est la dure-mère. Les tumeurs intra-durales sont les tumeurs situées à l'intérieur de la dure-mère. Elles peuvent être en dehors de la moelle épinière, ce sont les tumeurs intradurales extramédullaires, ou dans la moelle (tumeurs intramédullaires). Elles ne sont pas de la même nature en fonction de leur localisation ; les tumeurs extramédullaires peuvent être des **méningiomes**, qui ont pour origine la méninge, ou des **neurinomes**, qui naissent d'un nerf qui part de la moelle. Les tumeurs intramédullaires sont plus rares et peuvent être des **épendymomes** ou des **astrocytomes**. D'autres tumeurs existent mais sont plus rares. La plupart de ces tumeurs sont bénignes, mais un diagnostic histologique (analyse du tissu en laboratoire) est le plus souvent nécessaire pour affirmer la nature exacte de la tumeur.

10 - Les affections hématologiques malignes

Les cancers hématologiques représentent 10% des cancers en Wallonie. Ils incluent les cancers des ganglions (lymphomes), les cancers de la moelle osseuse (myélomes multiples) et les cancers du sang (leucémies).

Tableau 8 : Les différents types de cancers hématologiques et leur incidence en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Cancers hématologiques		Proportion	ICD-10	N absolu
Lymphomes	Hodgkiniens (LH)	6%	C81	122
	Non-Hodgkiniens (LNH)	34%	C82-86	632
Myélomes multiples		16%	C90	309
Leucémies		36%	C91-95	669
Autres		8%	C88 et C96	150
Total		100%		1882

10.1 - Les lymphomes (C81-C86)

10.1.1 – Description

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique qui se développent aux dépens des **lymphocytes**. La prolifération cellulaire prend naissance dans un organe lymphoïde secondaire. Lorsque des lymphocytes anormaux sont fabriqués, ils s'accumulent et finissent par former des lymphomes (tumeurs) dans les tissus lymphoïdes et en particulier dans **les ganglions lymphatiques**.

Dans de rares cas, la prolifération peut débuter ailleurs dans le système lymphatique : dans la rate, le foie ou la moelle osseuse. Les vaisseaux lymphatiques transportent les cellules cancéreuses vers les autres ganglions lymphatiques. Finalement, ces cellules peuvent parvenir dans le sang et se disséminer à travers l'ensemble de l'organisme. Il existe 2 grands types de lymphomes :

- Les lymphomes hodgkiniens (maladie de Hodgkin) (C81)
- Les lymphomes non hodgkiniens (les plus fréquents) (C82, C83, C84, C85, C86)

Tableau 9 : Les différents types de lymphomes et leur incidence en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Lymphomes	Proportion	ICD-10	N absolu
Hodgkiniens	16%	C81	122
Non-Hodgkiniens	84%	C82-86	632
Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien		C82	
Lymphome diffus non hodgkinien		C83	
Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T		C84	
Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés		C85	
Autres		C86	
Total	100%		754

Ces cancers peuvent être indolents (à évolution lente) ou agressifs (à évolution rapide).

¹¹ <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=neurinome-acoustique>

10.1.2 – Les facteurs de risque des lymphomes en général

Étant donné que l'ensemble du système lymphatique fait partie du système immunitaire du corps, les patients chez qui ce dernier est affaibli, comme dans le cas d'une infection par le **VIH** ou par l'**hépatite chronique virale C**, par l'usage de certaines **drogues** ou **médicaments** (comme les antidépresseurs tricycliques) sont exposés à un risque accru de développer un lymphome.

10.1.3 – Le lymphome hodgkinien (C81)

Description

La maladie de Hodgkin est une tumeur des ganglions (lymphome), caractérisée par la présence de cellules lymphoïdes et myéloïdes particulières, constituant ce qu'il est convenu d'appeler le granulome hodgkinien, et par une cellule volumineuse particulière appelée cellule de Steinberg.

En cas de maladie de Hodgkin, la prolifération de cellules anormales entraîne une augmentation de volume des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes ne fonctionnent plus correctement. L'organisme perd donc une partie de son système de défense contre les virus et les bactéries et, par conséquent, des infections surviennent plus aisément.

Vraisemblablement, la maladie apparaît initialement en un endroit déterminé, habituellement un ganglion lymphatique, parfois ailleurs dans le système lymphatique : dans la rate, le foie ou la moelle osseuse.

Prévalence et incidence

La maladie de Hodgkin est relativement rare. Elle représente 1% des cancers en Belgique. C'est le 25^{ème} cancer en Belgique (environ 300 nouveaux cas diagnostiqués par an). La fréquence de la maladie de Hodgkin est aujourd'hui moindre par rapport à ce qu'elle était il y a encore 20 ans et cette moindre fréquence semble être actuellement compensée par une fréquence croissante des lymphomes non Hodgkiniens.

Mortalité

En Belgique en 2016, 52 personnes en sont décédés. C'est pour cette maladie que les progrès de la cancérologie ont été les plus remarquables : actuellement, tous stades compris, le taux de guérison atteint 75%, soit près de 100% pour les stades I et II et plus de 50% pour les stades III et IV.

Patients cibles

Cette maladie touche principalement l'adulte jeune (20-30 ans), bien qu'elle puisse survenir aussi chez l'enfant et la personne âgée. Sa courbe de fréquence est bimodale.

Facteurs de risque

Il y a actuellement peu de facteurs de risque identifiés. Les causes de la maladie de Hodgkin restent largement inconnues. L'hérédité n'y joue apparemment aucun rôle déterminant.

Il y aurait un lien entre maladie de Hodgkin et le fait d'être atteint du **VIH** ou de l'**EBV** (Epstein-Barr Virus, la mononucléose infectieuse).

L'exposition de la mère à des **pesticides domestiques** durant sa grossesse serait un facteur de risque pour l'enfant (risque doublé). Les **insecticides** semblent être en cause.

10.1.4 – Les lymphomes non-hodgkinien (C82-C86)

Description

Les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) sont, comme la maladie de Hodgkin, des tumeurs des ganglions. Mais ces tumeurs, au lieu d'être caractérisées par la présence d'un granulome et des cellules de Steinberg, sont en réalité caractérisées par la présence de cellules lymphoïdes anormales directement issues de ganglions.

À l'heure actuelle plus de 30 sortes de LNH sont connues. Il existe différentes classifications. Les lymphomes varient selon le type de cellules à l'origine de la maladie. On distingue les lymphomes malins « ganglionnaires » et « extra-ganglionnaires », les phénotypes B et T (selon le lymphocyte affecté) et les lymphomes agressifs (malignité élevée) ou indolents (peu malin).

La classification des lymphomes a beaucoup évolué, la dernière en date intègre des données moléculaires aux notions de morphologie cellulaire. La complexité de l'histogenèse des lymphomes est liée aux nombreuses étapes caractérisant la différenciation des populations lymphoïdes, qui ne se résume pas en la simple division en lymphocytes B et T. Elle se traduit dans la diversité morphologique, biologique, clinique et évolutive des LNH que reflète l'apparente complexité des classifications histopathologies modernes.

Prévalence et incidence

C'est le **8^{ème} cancer** le plus fréquent en Wallonie. Il y a 632 cas en Wallonie en 2017. Ce qui représente 3% du total des cancers. Le nombre de LNH a fortement augmenté ces dix dernières années. Les études épidémiologiques montrent, depuis 1975, une augmentation importante de leur incidence.

Mortalité

Le taux de survie à 5 ans en 2017 est de 70.3%.

Patients cibles

La maladie apparaît surtout chez des personnes de plus de 45 ans et est un peu plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. La tranche d'âge la plus touchée est 60-80 ans (Figure 14).

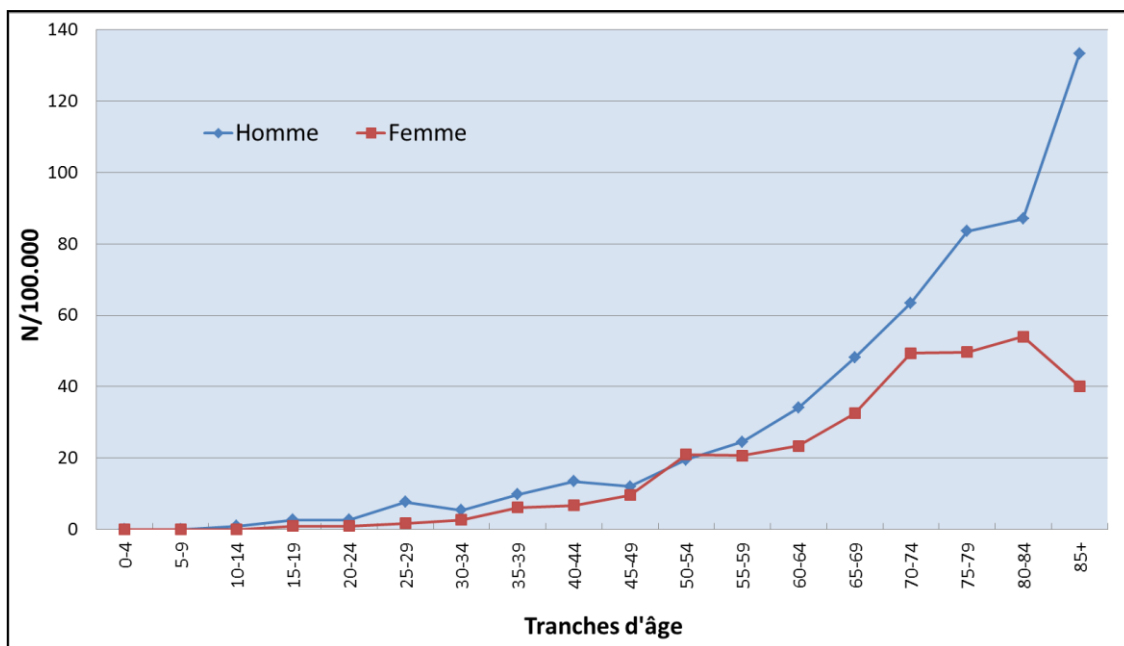


Figure 14 : Lymphome non-Hodgkinien (C82-86) - Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) et par sexe, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Les facteurs de risque

Les LNH sont d'origine diverse, et leurs causes ne sont pas encore connues avec précision.

Trouble de l'immunité et virus

Le risque de développer un LNH augmente avec l'**âge** ou en cas de **troubles de l'immunité** : défenses immunitaires perturbées, maladies auto-immunes, HIV SIDA, traitements immunosuppresseurs après une greffe d'organe.

Deux virus (HTLV-1 et Epstein Barr) pourraient aussi jouer un rôle favorisant. D'autres agents infectieux de type virus sont également associés à certaines formes de lymphomes : HHV8, hépatite B et C (IARC). La bactérie *Helicobacter pylori* jouerait également un rôle dans le développement du lymphome gastrique du MALT. Les lymphomes immunoblastiques surviennent plus fréquemment chez les sujets ayant bénéficié d'une transplantation rénale ou atteints de Sida. En effet, dans ces cas, la responsabilité du virus serait mise en cause.

Exposition aux pesticides, solvants et engrais chimiques

La fréquence croissante des LNH serait principalement liée à la pollution chimique de notre environnement, en particulier au rôle cancérogène de certains pesticides. L'exposition des agriculteurs à de fortes doses de pesticides, solvants ou engrais chimiques semble associée à une fréquence d'apparition accrue de LNH. L'exposition des femmes aux solvants chlorés provoque une hausse de 40 % du risque de LNH et de plus de 100 % dans le cas du tétrachlorométhane. Être exposé à tout solvant organique augmente le risque de développer un LNH. Une étude de cohorte française montre également un nombre plus important de lymphomes chez les agriculteurs (AGRICAN, 2014).

Le Tableau 10 récapitule les études de cohorte de l'AHS sur les substances impliquées dans l'apparition de LNH (Inserm, 2013).

Tableau 10 : Familles et substances actives impliquées dans les excès de risques significatifs de LNH (Inserm, 2013)

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Organochlorés		
Sans distinction	Agriculteurs	±
Lindane (γ HCH)	Applicateurs ; Agriculteurs Éleveur (HCH) Exposition professionnelle	++ + ±
DDT	Agriculteurs Exposition professionnelle Personnes exposées	++ + ±
Chlordane	Éleveurs	±
Aldrine	Exposition professionnelle	±
DDT + Malathion	Exposition professionnelle	±
Organophosphorés		
Sans distinction	Agriculteurs Personnes exposées Exposition professionnelle	++ + ±
Terbufos	Applicateurs	+
Diazinon	Agriculteurs	+
Malathion	Agriculteurs Personnes exposées Exposition professionnelle	++ ± ±
Coumaphos	Agriculteurs	±
Chlorpyrifos	Agriculteurs	±
Fonofos	Agriculteurs	±
Carbamates /dithiocarbamates		
Sans distinction carbamates	Agriculteurs Exposition professionnelle	+ ±
Carbaryl	Agriculteurs Exposition professionnelle	± ±
Carbofuran	Agriculteurs	±
Carbaryl + malathion	Exposition professionnelle	±
Butylate	Applicateurs Agriculteurs	+ ±
Triazines		
Sans distinction	Agriculteurs Ouvriers en industrie de production	± +
Atrazine	Agriculteurs	±
Phénoxyherbicides non contaminés		
2,4-D	Agriculteurs Exposition professionnelle	+ ±
2,4-D + malathion	Exposition professionnelle	±
MCPA	Exposition professionnelle	±
Mecoprop	Exposition professionnelle	±
Mecoprop + malathion	Exposition professionnelle	±
Aminophosphonates glycine		
Glyphosate	Agriculteurs Exposition professionnelle	± +
Glyphosate + malathion	Exposition professionnelle	±

++ d'après les résultats de plusieurs études de cohortes ou d'au moins une étude de cohorte et deux cas-témoins ou de plus de deux études cas-témoins

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée ou de deux études cas-témoins

± d'après les résultats d'une étude cas-témoins

10.2 - Les leucémies (C90-C95)

10.2.1 - Description

Les leucémies sont des cancers des cellules de la moelle osseuse (qui produisent les cellules sanguines). La maladie induit une prolifération anormale et excessive de précurseurs des globules blancs, bloqués à un stade de différenciation, qui finit par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. Les leucémies sont catégorisées en différentes classes selon les codes ICD-10, avec les myélomes multiples (cancers de la moelle osseuse) et les leucémies à proprement parlé (cancers du sang) (Tableau 11).

Tableau 11 : Les différents types de leucémies et leur incidence en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Leucémies	Proportion	ICD-10	N absolu
Myélome multiple (MM) et tumeurs malignes à plasmocytes	32%	C90	309
Leucémies	68%	C91-C95	669
Leucémies Lymphoïdes (LLA et LLC)	36%	C91	349
Leucémies Myéloïdes (LMA et LMC)	26%	C92	255
Leucémies monocytaires	5%	C93	53
Autres leucémies	1%	C94-95	12
Total des leucémies	100%		978

Quatre types de leucémies sont décrites selon le type de cellules, lymphoïdes (C91) ou myéloïdes (C92) et selon la vitesse de progression (soudaine et/ou rapide ou lente et non soudaine) (Wikipédia). Une leucémie peut survenir à tout âge, de la période néonatale au 4^e âge, mais selon l'âge et certains antécédents, le risque de contracter certains types de leucémie diffère :

- Leucémie Lymphoïde Aigüe (LLA) : la plus fréquente des leucémies de l'enfant, caractérisée par un pic de fréquence entre 2 et 5 ans, mais tous les âges sont concernés. Chez l'adulte, la LLA est plus rare que la LMA ;
- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : chez l'adulte ;
- Leucémie Myéloïde Aigüe (LMA) : rare chez l'enfant ; la plus fréquente des leucémies aigües chez l'adulte ;
- Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) : leucémie de l'adulte, rare chez l'enfant ;

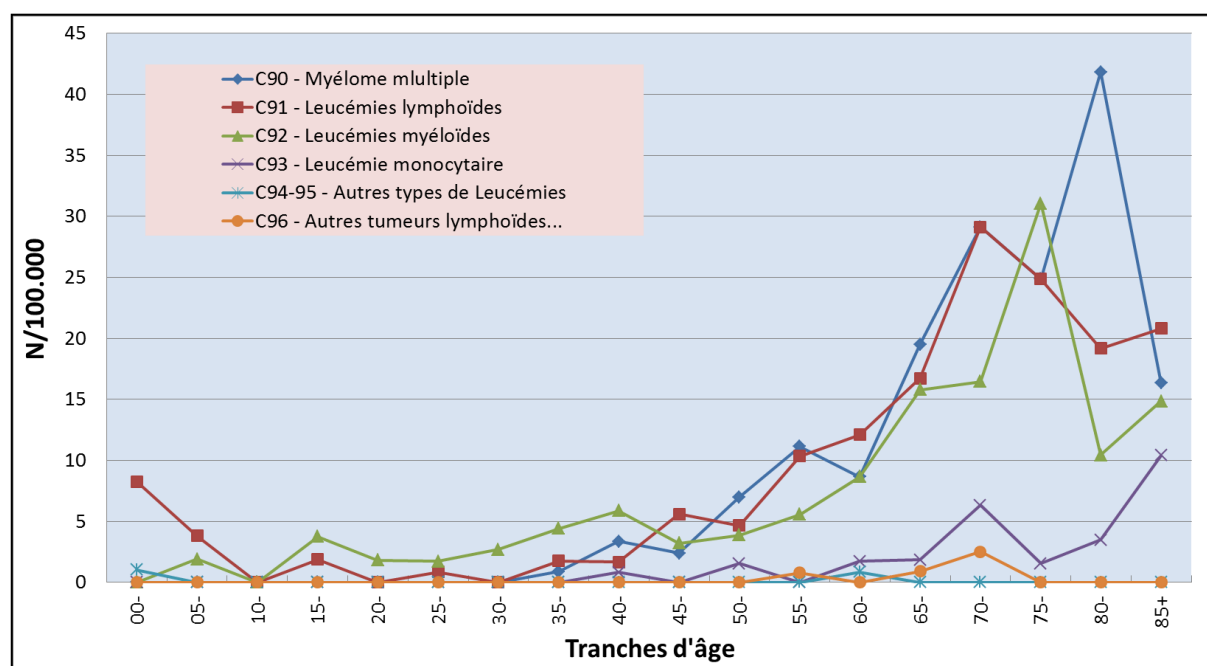


Figure 15 : Taux d'incidence brute par tranches d'âge (N/100.000) pour les différents types de leucémies chez la femme, en Wallonie en 2017 (source : FRC)

Il existe également des maladies caractérisées par une production anormale, d'**allure cancéreuse**, de certains types de cellules sanguines dans la moelle osseuse. Deux de ses maladies sont exclues des chiffres de la FRC. Il s'agit premièrement du **syndrome myéloprolifératif** (SMP ou **MPN** pour myéloproliférative neoplasms) (ICD-10 D45). Cette prolifération clonale des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques myéloïdes conserve une capacité de différenciation à l'inverse des leucémies aigües. Dans le cas des néoplasmes myéloprolifératifs, il y a une surproduction d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines. Ce syndrome peut éventuellement évoluer en leucémie aigüe myéloïde, ou encore en myélofibrose secondaire. Il s'agit également du **syndrome myélodysplasique** (SMD ou **MDS** pour myelodysplastic syndrome) (ICD-10 D46). Dans cette pathologie, les trois lignées cellulaires sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) présentent un trouble de différenciation qui aboutit à une production insuffisante d'une, deux ou des trois sortes de cellules par la moelle osseuse.

10.2.3 – Prévalence et incidence

La leucémie est le **cancer infantile** le plus courant. Si l'on additionne les cas de leucémies (C90 à C95), ce groupe serait le 6^{ème} cancer le plus fréquent avec 978 cas en Wallonie en 2017. Il n'y a pas de différence notable d'incidence entre les hommes et les femmes. Toutes leucémies confondues, plus de 1600 nouveaux cas chaque année en Belgique.

10.2.4 – Mortalité

En 2016, on dénombre 1038 personnes décédées en Belgique (Statbel).

10.2.5 – Patients cibles

L'âge varie selon le type de leucémie (voir description). L'incidence augmente de manière générale avec l'âge pour tous les types de leucémie, excepté pour la leucémie lymphoïde aigüe (LLA) qui est plus fréquente chez l'enfant (Figure 15).

10.2.6 – Les facteurs de risque

Chez l'enfant, 90% des leucémies sont d'origine inconnue (Wikipédia).

Facteurs individuels et héréditaires

Suivre une **radiothérapie ou chimiothérapie** augmente le risque de développer une leucémie. Bien que le risque de leucémie observé après radiothérapie d'enfants est faible, voire inexistant (ASN, 2015).

Les leucémies pourraient être liées au **virus HTLV1** et **HTLV2**.

La leucémie serait liée à d'autres maladies comme le **rachitisme**.

Chez l'enfant, 10% des leucémies seraient d'origine **génétique** (trisomie 21, patrimoine génétique).

Facteurs environnementaux

Exposition domestique

Une exposition via l'air intérieur aux émanations de certains objets de décoration (ex. : COV totaux et méthanal) ou une exposition aux ondes électromagnétiques pourrait avoir un lien avec la leucémie (Wikipédia).

Exposition aux rayonnements ionisants

Une exposition aigüe aux rayonnements (exemple des survivants de la **bombe atomique**) augmente le risque de mortalité par leucémie (ASN, 2015). L'exposition accidentelle à des **radiations ionisantes** aurait un lien avec la leucémie à plasmocytes (C90).

L'exposition aux **rayonnements ionisants** de la mère durant la grossesse double le risque de déclaration d'une leucémie chez l'enfant (augmentation de 40 % chez les agricultrices qui semblent les plus exposées).

Une exposition chronique chez les travailleurs du **nucléaire** exposés de manière prolongée à de faibles doses de rayonnements (irradiation externe) induit un excès de risque de leucémies relatif significatif par unité de dose. On observe également chez les liquidateurs de Tchernobyl un risque accru inhabituel de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (ASN, 2015).

La proximité d'une **centrale nucléaire** (Sermage-Faure et al., 2012) serait un facteur de risque de développer une LLA.

Pollution environnementale

L'étude cas-témoins GEOCAP a montré une augmentation du risque de leucémie chez les enfants vivant à moins de 50 mètres des **lignes électriques** à très haute tension (225-400 kV) (Sermage-Faure et al., 2013 et ASN,

2015). De même, un risque accru de leucémie myéloïde aigüe lié à l'exposition au **benzène** et à la résidence à moins de 150m de routes à fort **trafic** a été observé (ASN, 2015).

Une exposition aux **substances chimiques** comme le benzène, les hydrocarbures aromatiques ou les métaux lourds expliquerait que certains métiers soient surexposés au risque de leucémie. C'est le cas par exemple de l'industrie du caoutchouc synthétique ou la production de certains engrais.

Une étude de cohorte française montre également un nombre plus important de leucémies chez les **agriculteurs** (AGRICAN, 2014). Le risque de leucémie infantile augmente avec l'exposition de la mère à des insecticides et des herbicides (Wikipedia). Une étude sur les liens entre la densité de l'agriculture et l'incidence de leucémie infantile (0-14 ans) dans les municipalités en France n'a pas trouvé de lien clair entre les deux (Coste et al., 2020). Seul un lien modéré entre « leucémie infantine » et « les municipalités à forte densité de viticulture » a pu être observé.

Les données épidémiologiques concernant le lien entre **pesticides** et leucémies sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. D'après les résultats de 7 méta-analyses et d'une cohorte prospective (AHS), la présomption d'un lien entre expositions aux pesticides (sans distinction) et leucémie peut être établie (Inserm, 2013). Le Tableau 12 récapitule les résultats des méta-analyses et des études de cohorte de l'AHS sur les substances impliquées dans l'apparition de leucémies (Inserm, 2013).

Tableau 12 : Familles et substances actives impliquées dans les excès de risques significatifs de leucémies (Inserm, 2013)

Familles Substances actives	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Organochlorés		
Organochlorés (sans distinction)	Applicateurs	+
Lindane	Applicateurs	+
Heptachlore	Applicateurs	+
Chlordane + heptachlore	Applicateurs	+
Toxaphène	Agriculteurs	+
Organosphorés		
Chlorpyrifos	Applicateurs	+
Diazinon	Applicateurs	+
Fonofos	Applicateurs	+
Malathion	Agricultrices	+
Terbufos	Applicateurs	+
Carbamates/thiocarbamates/dithiocarbamates		
EPTC	Applicateurs	+
Mancozèbe	Agriculteurs	+
Chloroacétamides		
Alachlore	Ouvriers en industrie de production	+

+ d'après les résultats d'une cohorte ou d'une étude cas-témoins nichée
NB : Les résultats sont issus des études de cohortes et des études cas-témoins nichées. Les études cas-témoins n'ont pas été analysées par famille et par substance active.

10.2.7 – Les facteur de confusion

D'après une étude française (Marquant et al., 2016), vivre dans les milieux les plus défavorisés socioéconomiquement est **inversement** associé avec le risque de développer une leucémie infantile (moins de 15 ans ; pour la leucémie LLA - C91) (voir chapitre 4.1 - *Le statut socioéconomique*).

11 - Le trouble du spectre de l'autisme (TSA)

11.1 - Description

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) était auparavant appelé **troubles envahissants du développement** et regroupaient les syndromes suivants selon la **quatrième** édition du DSM¹² :

- **trouble autistique** : altération qualitative de l'interaction sociale réciproque, altération qualitative de la communication et caractère restreint du répertoire des activités et des intérêts,
- **syndrome d'Asperger** : sans altération qualitative de la communication, le langage se développe normalement (voire précocement), pas de déficience intellectuelle,
- **trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS)** ou « autisme atypique » : personnes qui ne répondent pas totalement aux critères du trouble autistique, mais qui manifestent des caractéristiques et des problèmes comparables. Ce qui entraîne une interprétation confuse et de l'insatisfaction tant chez les parents que chez les thérapeutes.
- **syndrome de Rett** : développement normal jusqu'à au moins 5 mois. Entre 5 et 48 mois, la croissance de la boîte crânienne ralentit, on observe une perte des capacités de motricité fine acquises et l'apparition de mouvements de torsion des mains très caractéristiques. Une perte des aptitudes linguistiques, de l'intérêt par rapport au monde extérieur et de l'interaction sociale survient aussi par après, donnant l'impression que les enfants ont (temporairement) de l'autisme. Plus tard, ces aspects s'améliorent souvent à nouveau, tandis que la régression motrice se poursuit. Associé à une déficience intellectuelle, il apparaît presque exclusivement chez les filles.
- **trouble désintégratif de l'enfance** : trouble très rare, l'enfant évolue plus ou moins normalement pendant au moins deux ans et par après, une régression se produit dans différents domaines au sein desquels les caractéristiques évidentes de l'autisme apparaissent.

Depuis la **cinquième** édition du DSM (2013), on parle dorénavant de **trouble du spectre de l'autisme** (au singulier) et les catégories du DSM-4 entre lesquelles la frontière n'était pas toujours très claire ne sont plus d'actualité. Les symptômes sont répartis dorénavant dans **2 groupes** distincts, suivant que les enfants et adolescents présentent :

- des déficits persistants de communication et d'interactions sociales dans de multiples contextes ;
- des schémas de comportements, d'intérêts et d'activités restreints et répétitifs.

On distingue également **3 degrés de sévérité** du syndrome, en vue de déterminer le besoin de soutien au bien-être de l'individu. En effet, ces caractéristiques de l'autisme sont présentes, avec une sévérité variable, depuis la petite enfance (parfois peu marquées) et durent toute la vie. On y trouve fréquemment associés, également à des degrés variables, des troubles cognitifs, émotionnels, d'apprentissage, de langage, de motricité, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'alimentation, ainsi que des comportements agressifs et d'automutilation. Le niveau intellectuel est également déficitaire dans environ la moitié des cas. Dans d'autres cas, il peut être supérieur voire très supérieur à la normale, ce qui n'exclut pas une invalidité très importante liée aux déficits communicationnels. La variabilité des troubles présents et des capacités évolutives peut encore être accentuée par la présence de comorbidités (épilepsie, double diagnostic).

Le concept de TSA laisse donc entendre une plus grande diversité dans les formes, les expressions, et l'intensité de ces troubles.

11.1.1 - Prévalence

La prévalence du TSA semble être en progression, pour des raisons peu claires ; mais certainement en partie liée à une meilleure identification du problème par les professionnels qui sont mieux formés ou outillés pour les repérer. Il faut également tenir compte du fait que les remaniements et modifications de la définition du trouble du spectre de l'autisme (DSM-4 vers le DSM-5) élargissent son taux de diagnostic.

L'association Participate! (<https://www.participate-autisme.be>) indique que d'après plusieurs études, indépendantes les unes des autres, on dénombre pour l'ensemble du spectre de l'autisme entre 60 et 70 cas sur 10.000, soit 1 personne sur environ 150. Quelques études indiquent également un taux de prévalence qui avoisine 1% ou même plus. Il est cependant très difficile de comparer ces études entre elles. Ces divergences dans les résultats sont liées, entre autres, à l'organisation de l'étude, à la taille de l'échantillon et à la rigueur avec laquelle les critères diagnostiques sont considérés. Ces derniers chiffres (60 à 70 pour 10.000, soit 0,6 à 0,7 %), semblent être pour le moment le compromis accepté. Pour la Belgique, cela voudrait dire qu'il y a environ 80.000 personnes présentant un trouble du spectre de l'autisme et que chaque année, environ 850 nouveaux cas seraient détectés.

¹² Le DSM est le Manuel Statistique et Diagnostique des troubles mentaux utilisés par les professionnels du diagnostic pour différencier les troubles mentaux les uns des autres.

11.1.2 – Personnes cibles

Le trouble du spectre de l'autisme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles avec un ratio de quatre pour un^{13,14}. Des premiers signes du TSA peuvent parfois apparaître dès le plus jeune âge, mais le diagnostic ne peut généralement être confirmé que vers 3 ans¹⁴.

11.2 – Les causes

La cause de ce trouble du fonctionnement cérébral n'est pas identifiée. La seule certitude, c'est qu'elle ne repose pas dans l'éducation, ni dans une négligence relationnelle (AVIQ, 2017). Cependant des études mettent en cause le facteur relatif à la qualité de l'entourage (voir ci-dessous). L'autisme ne se guérit pas, mais une prise en charge précoce et adaptée permet une nette amélioration des symptômes. L'autisme est un handicap d'origine neurobiologique (AVIQ, 2017).

Les causes potentielles de ces troubles peuvent être liées en partie à la génétique ou à des influences environnementales (Hertz-Picciotto et al., 2006). Ainsi, toutes les atteintes du système nerveux d'origine infectieuse, toxique ou traumatique qui affectent l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou les premières années de la vie sont susceptibles d'entraîner le développement d'un tableau autistique (Chamak, 2010). On parle ainsi de facteurs de risque environnementaux **prénataux**, **périnataux** et **postnataux**.

11.2.1 – Les causes génétiques du TSA

Malgré un investissement scientifique et financier important dans la recherche d'anomalies génétiques liée à l'autisme, moins de 20 % des cas d'autisme ont été attribués à des anomalies génétiques (Chamak, 2010).

Au sein d'une famille ayant un enfant présentant de l'autisme, la probabilité que le second enfant en souffre également semble, en effet, 20 à 50 fois plus élevée que dans la population générale. Ce risque de répétition élevé ne constitue cependant pas la preuve irréfutable que l'affection est héréditaire ou génétique. En effet, cela pourrait aussi indiquer que certaines **influences environnementales** entrent en jeu dans ces familles. Les études menées auprès des jumeaux ont donné la certitude que cette affection peut être **génétiquement déterminée**¹³. Les études de jumeaux ont pu mettre en évidence un taux de concordance de 60 à 90 % pour les jumeaux monozygotes et de 0 à 20% chez les jumeaux dizygotes. Le taux de concordance significativement plus élevé pour les jumeaux monozygotes est un argument important pour évoquer le caractère génétique dans la transmission familiale. Néanmoins, de nombreux auteurs soulignent le fait que même chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance n'est pas systématique et que l'écart de 10 à 40 % mis en évidence pourrait témoigner de la **part environnementale ou acquise** dans l'expression de l'autisme chez l'enfant (Medjkane & Apter, 2014).

11.2.2 – Les causes environnementales du TSA

L'exposition médicamenteuse *in utero* est un facteur de risque reconnu, plus particulièrement, l'exposition au **thalidomide** (Landrigan, 2010) utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes, au **valproate** présent dans certains médicaments contre l'épilepsie¹³ et au **misoprostol** anciennement utilisé dans le traitement des ulcères d'estomac et du duodénum et pour prévenir ou traiter les gastrites (Medjkane & Apter, 2014). Trente à 40 % des enfants nés de mères sous valproate ont un risque de déficit cognitif ainsi que d'autisme dans 11% des cas (Landrigan, 2010) ou de troubles apparentés.

Des **infections virales** durant la grossesse augmenteraient légèrement la probabilité de TSA. Certains virus (CMV, virus de l'herpès, virus de la rubéole, virus de la grippe), dont on sait qu'ils peuvent être dommageables pour le cerveau des bébés, joueraient un rôle dans l'apparition de l'autisme (Landrigan, 2010).

Il est connu que le cerveau humain en développement est vulnérable aux expositions toxiques (Landrigan, 2010). Une étude californienne a évalué l'association entre l'exposition à certains **pesticides** et l'apparition de troubles du spectre de l'autisme (Von Ehrenstein et al., 2019). Les résultats suggèrent que le risque de développement du TSA chez l'enfant augmente chez les femmes ayant eu une exposition prénatale aux pesticides (moins de 2000 m de la résidence de la mère pendant la grossesse) par rapport aux femmes de la même région agricole sans exposition. L'exposition du nourrisson pourrait encore augmenter les risques de TSA avec une déficience intellectuelle comorbide. Le TSA était associé à une exposition prénatale au glyphosate, chlorpyrifos, diazinon, malathion, avermectin et permethrin. Tandis que le TSA avec déficience intellectuelle était associé à une exposition prénatale au glyphosate, chlorpyrifos, diazinon, permethrin, méthyl bromide et myclobutanil. L'exposition au cours de la première année de vie augmente le risque de développer des troubles de déficience intellectuelle comorbide jusqu'à 50% pour certains pesticides (Von Ehrenstein et al., 2019).

¹³ <https://www.participate-autisme.be>

¹⁴ Dictionnaire de l'Académie National de Médecine (France)

Le **chlorpyrifos** est une substance active de produit phytosanitaire qui présente un effet insecticide à large spectre, et qui appartient à la famille chimique des organophosphorés chlorés. Utilisé auparavant à la maison et dans les écoles, il est toujours largement utilisé en agriculture. L'exposition prénatale à de faibles doses de chlorpyrifos provoque une diminution du nombre de neurones, une diminution de l'intelligence et des altérations persistantes du comportement chez les rongeurs (Lan et al., 2017). Chez l'homme, l'exposition prénatale au chlorpyrifos montre une diminution de la période de gestation ainsi que du poids de l'enfant à la naissance, mais également une augmentation des réflexes néonataux anormaux et des déficits cognitifs lors de suivi des enfants (2-3 ans) (Landrigan, 2010).

Les expositions prénatales aux pesticides semblent les plus problématiques au cours du premier trimestre de gestation (Landrigan, 2010). Plusieurs travaux fournissent davantage d'informations sur les liens entre l'exposition prénatale ou infantile aux **pesticide organophosphoré** et le TSA (Roberts et al., 2007, 2013, De Felice et al., 2015, Von Ehrenstein et al., 2019 et Philippat et al., 2019), tandis que l'étude de Lyall et al. (2017) se concentre sur les liens entre pesticides, le TSA et la déficience intellectuelle.

Certaines complications pendant la grossesse, comme les **hémorragies gravidiques** ou le **diabète gestationnel** sont évoquées comme potentiels facteurs de risque du TSA (Medjkane & Apter, 2014).

Les **métaux lourds**, dangereux pour le cerveau surtout lors de son développement, ou certains **médicaments** seraient des causes de l'autisme (Participate!, 2016). Quelques études se sont penchées sur le lien entre l'exposition prénatale aux **polluants de l'air** et le TSA (Kalkbrenner et al., 2008, Becerra et al., 2013).

La prématurité, un poids de naissance faible (moins de 1500gr), un accouchement dystocique, des difficultés à se nourrir, ou encore une hypoxie à la naissance constitueraient également des facteurs de risque (Medjkane & Apter, 2014).

Le **profil psychosocial** de la famille lié à l'âge élevé des parents à la naissance ou encore au vécu psychosocial du couple (situation d'immigration) pourrait également constituer un facteur de risque du TSA (Medjkane & Apter, 2014). D'autres causes potentielles de l'autisme ou facteurs de risque (la vaccination, le gluten, les protéines de lait, certaines carences alimentaires, des situations de privations sensorielles et affectives, la dépression maternelle) sont également évoquées mais restent à démontrer (Participate!, 2016, Landrigan, 2010, Medjkane & Apter, 2014). Le statut socio-économique ne semble par contre pas influencer la survenue de l'autisme.

11.3 - Le contexte wallon pour l'autisme

La dernière **réforme** de l'Etat avec le transfert de nombreuses compétences (notamment dans le champ de la santé mentale) aux Communautés et aux Régions, la mise en place de l'Agence wallonne pour une Vie de Qualité (AViQ), la poursuite de la réforme de la psychiatrie pour les adultes, la nouvelle politique de santé mentale pour enfants et adolescents sont autant de sollicitations et d'obligations pour la Wallonie et les autres entités de travailler à une politique globale et cohérente associant, notamment, handicap et santé mentale.

Le **plan transversal autisme** prend appui sur ce nouveau contexte en construction tout en préservant les différentes particularités et spécificités des problématiques. Les axes d'actions mis en place sont la réalisation d'un état des lieux du manque de solutions pour les personnes atteintes du TSA, le dépistage et l'annonce du handicap, l'information et la sensibilisation, la formation des parents et des professionnels, l'adaptation de l'encadrement, le suivi... (FWB, 2016).

11.4 - Cartographie des prises de stimulants en Wallonie

L'Agence Inter Mutualiste (AIM) rassemble sur une plate-forme les données de patients des sept mutualités belges et les prépare à des fins d'analyse. Elle fournit entre autre les chiffres de la consommation de psychotropes (antipsychotiques et stimulants) en Belgique¹⁵. Les psychotropes sont des médicaments dont l'effet principal s'exerce sur les fonctions psychiques et le comportement. Les **stimulants** sont des substances qui augmentent l'activité du système nerveux sympathique facilitant ou améliorant certaines fonctions de l'organisme (caféine, nicotine). Ils sont notamment utilisés à but thérapeutique pour **augmenter la vigilance**.

La cartographie de la consommation des stimulants concerne essentiellement les enfants avec un Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)¹⁶ et peu les enfants autistes, bien que certains présentent un double diagnostic TDAH-TSA (Com. pers. Barrea, 2020). Ces informations cartographiques reprises par l'AIM ne semblent donc pas permettre une évaluation spatiale du TSA.

¹⁵ https://atlas.ima-aim.be/jive?workspace_guid=9fea6e51-7d68-43ce-9293-9b7f681a4d9b&

¹⁶ Le TDAH concerne des troubles du comportement et de l'attention chez des individus. Il est caractérisé par trois types de symptômes pouvant se manifester seuls ou combinés : des difficultés d'attention et de concentration, des symptômes d'hyperactivité et d'hyperkinésie et des problèmes de gestion de l'impulsivité. Ce trouble débute durant l'enfance et peut persister à l'âge adulte. Le TDAH se retrouve plus souvent chez les sujets masculins.

12 - Acronymes utilisés

AGRICAN	Etude de cohorte AGRiculture et CANcer (France)
AHS	<i>Agricultural Health Study</i> (US)
AIM	Agence Inter Mutualiste
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (établissement public français)
AVIQ	Agence wallonne pour une Vie de Qualité
BCC/CBC	<i>Basal Cell Carcinoma</i> / Carcinome BasoCellulaire
CMV	CytoMégaloVirus
CSC	Carcinome SpinoCellulaire
DGSIE	Direction Générale Statistique et Information Economique
FRC/BCR	Fondation Registre du Cancer / <i>Belgium Cancer Registry</i>
FWB	Fédération Wallonie-Bruxelles
HAP	Hydrocarbures Aromatique Polycycliques
HHV8	Herpès Virus Humain de type 8
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
IARC/CIRC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> / Centre International de Recherche sur le Cancer
ICD-10/CIM-10	<i>International statistical Classification of Diseases and related health problems</i> / Classification Internationale des Maladies (10ème revision)
ICDO-3	<i>International Classification of Diseases for Oncology (Third edition)</i>
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRIS	Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (France)
IWEPS	Institut Wallon de l'Evaluation, de la Prospective et de la Statistique
LLA	Leucémie Lymphoblastique Aigüe
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LH	Lymphome Hodgkinien
LMA	Leucémie Myéloïde Aigüe
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LNH	Lymphome Non-Hodgkinien
MALT	Le lymphome de type MALT (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>)
OMS/WHO	Organisation Mondiale de la Santé / <i>World Health Organization</i>
OWS	Observatoire Wallon de la Santé
SMD/MDS	Syndrome MyéloDysplasique / <i>MyeloDysplastic Syndrome</i>
SMP/MPN	Syndrome MyéloProlifératif / <i>MyeloProliferative Neoplasms</i>
SNC/CNS	Système Nerveux Central / <i>Central Nervous System</i>
SV40	Simian Virus 40
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
UVs	Ultra-Violets
VADS	Voies AéroDigestives Supérieures
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

13 - Sites consultés

- Fondation contre le cancer : www.cancer.be
- Le registre belge du cancer (Fondation Registre du Cancer - FRC) : <https://kankerregister.org>
- La fondation Arc pour la recherche contre le cancer <https://www.fondation-arc.org>
- Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease
- Wikipédia
- Cancer Environnement, portail du centre de lutte contre le cancer Léon Berard : <https://www.cancer-environnement.fr/>
- Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine en ligne <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>
- Site de l'association belge du diabète www.diabete.be
- Participez ! Comprendre l'autisme www.participez-autisme.be
- <https://spectredelautisme.com>

14 - Bibliographie

- Agopian, J., Navarro, J. M., Gac, A. C., Lecluse, Y., Briand, M., Grenot, P., Gauduchon, P., et al. (2009). Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *Journal of Experimental Medicine*, 206(7), 1473–1483.
- AGRICAN, Pierre Lebailly et l'équipe d'AGRICAN. (2014). *Enquête Agrican, Agriculture et Cancer*.
- ANSES. (2018). Cancer Et Environnement. *Les cahiers de la recherche*.
- ASN. (2015). *Risques de leucémies et exposition aux rayonnements ionisants*.
- AVIQ. (2017). L'autisme et le syndrome d'Asperger.
- Baillet. (2015). *Cours de Cancérologie (Université Pierre et Marie Curie)*.
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, 380(9836), 37–43. Elsevier Ltd.
- Becerra, T. A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M., & Ritz, B. (2013). Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environmental Health Perspectives*, 121(3), 380–386.
- Boniol, M., Coignard, F., Vacquier, B., Benmarhnia, T., Saintignon, J. G., Tertre, A. Le, Doré, J., et al. (2010). Évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition aux ultraviolets délivrés par les appareils de bronzage artificiel sur le mélanome cutané en France, 10–13.
- Carles, C., Bouvier, G., Esquirol, Y., Piel, C., Migault, L., Pouchieu, C., Fabbro Peray, P., et al. (2017). Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environmental Research*, 159(August), 321–330. Elsevier Inc.
- Chamak, B. (2010). L'autisme: Surestimation des origines genetiques. *Medecine/Sciences*, 26(6–7), 659–662.
- Chasles, V., & Fervers, B. (2011). *Expositions environnementales et cancers : risques perçus, risques réels. Espace populations sociétés2* (Vol. 1).
- Cogliano, V. J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., Ghissassi, F. El, Bouvard, V., et al. (2010). Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1827–1839.
- Coste, A., Goujon, S., Boniol, M., Marquant, F., Faure, L., Doré, J. F., Hémon, D., et al. (2015). Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes and Control*, 26(9), 1339–1349.
- Coste, A., Goujon, S., Faure, L., Hémon, D., & Clavel, J. (2020). Agricultural crop density in the municipalities of France and incidence of childhood leukemia: An ecological study. *Environmental Research*, 109517.
- Coste, A., Hémon, D., Orsi, L., Boniol, M., Doré, J. F., Faure, L., Clavel, J., et al. (2017). Residential exposure to ultraviolet light and risk of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, the ESCALE and ESTELLE studies. *Cancer Causes and Control*, 28(10), 1075–1083.
- Duijts, S. F. A., Zeegers, M. P. A., & Borne, B. Vd. (2003). The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 107(6), 1023–1029.
- Durlach, V. (2011). Cancer et diabète de type 2. *Médecine thérapeutique*, 17(3), 204–212.
- Von Ehrenstein, O. S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A. S., Yu, F., Wu, J., et al. (2019). Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study. *The BMJ*, 364, 1–10.
- De Felice, A., Scattoni, M. L., Ricceri, L., & Calamandrei, G. (2015). Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. *PLoS ONE*, 10(3), 1–19.
- Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., & Cussenot, O. (2004). Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology. *Annales d'Urologie*, 38(5), 187–206.
- FWB. (2016). Plan transversal autisme, 1–33.
- Gakidou, E., Afshin, A., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., et al. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1345–1422.
- Gamet-Payrastre, L. (2020). Exposition aux « cocktails » de pesticides : quels impacts sur la santé ? *Environ risque Sante*, 19, 93–100.
- Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., Hansen, R., Jones, C. R., van de Water, J., & Pessah, I. N. (2006). The CHARGE study: An epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1119–1125.
- IARC Monograph. (2019). List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*, 1–125.
- IARC, Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2016). *Outdoor Air Pollution. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* (Vol. 109).
- Inserm. (2009). Cancers et environnement.
- Inserm. (2013). Pesticides : Effets sur la santé. Expertise collective. synthèse et recommandations.

- IWEPS. (2013). Le cancer en Wallonie. *Wallonie Santé*, 4, 1–76.
- Kalkbrenner, A. E., Daniels, J., JC, C., C, P., M, E., & Morrissey, J. (2008). Perinatal Exposure to Hazardous Air Pollutants and Autism Spectrum Disorders at Age 8. *Epidemiology*, 21(5), 631–641.
- Lan, A., Kalimian, M., Amram, B., & Kofman, O. (2017). Prenatal chlorpyrifos leads to autism-like deficits in C57Bl6/J mice. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 16(1), 1–10.
- Landrigan, P. J. (2010). What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current Opinion in Pediatrics*, 22(2), 219–225.
- Lin, Y., Wang, C., Zhong, Y., Huang, X., Peng, L., Shan, G., Wang, K., et al. (2013). Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: A meta-analysis study. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 32(1), 1. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. Retrieved from Journal of Experimental & Clinical Cancer Research
- Lyall, K., Croen, L. A., Sjödin, A., Yoshida, C. K., Zerbo, O., Kharrazi, M., & Windham, G. C. (2017). Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: Association with Autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environmental Health Perspectives*, 125(3), 474–480.
- Marant Micallef, C., Shield, K. D., Vignat, J., Hill, C., Rogel, A., Menvielle, G., Dossus, L., et al. (2018). Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 21, 442–8.
- Marquant, F., Goujon, S., Faure, L., Guissou, S., Orsi, L., Hémon, D., Lacour, B., et al. (2016). Risk of Childhood Cancer and Socio-economic Disparities: Results of the French Nationwide Study Geocap 2002–2010. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 30(6), 612–622.
- Medjkane, F., & Apter, G. (2014). Épigénétique et autisme. Entre inné et acquis: Un espace de convergence. *Information Psychiatrique*, 90(9), 753–759.
- Moulin, J. J., Labbe, É., Sass, C., Chatain, C., & Gerbaud, L. (2006). Précarité et facteurs de risque: Le score EPICES. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*, 5(2), 115–121.
- Participate! (2016) L'autisme jour après jour - Comprendre pour agir. 3e édition, 68 pp.
- Philippat, C., Barkoski, J., Tancredi, D. J., Elms, B., Barr, D., Bennett, D. H., Hertz-picciotto, I., et al. (2019). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 Years in a High-Risk Cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(3), 548–555.
- Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., & Hémon, D. (2009). Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*, 9.
- Rey, G., Rican, S., & Jouglu, E. (2011). Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *BEH*, 8–9, 87–90.
- Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Laden, F., Just, A. C., Bobb, J. F., Koenen, K. C., et al. (2013). Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 978–984.
- Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L., & Wolff, C. (2007). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives*, 115(10), 1482–1489.
- Schiller, M., Grabbe, S., & Sunderkötter, C. (2009a). Malignant Melanoma. In F. Lang (Ed.), *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease* (pp. 1255–1256). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schiller, M., Nashan, D., & Sunderkötter, C. (2009b). Spinocellular Carcinoma. In F. Lang (Ed.), *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease* (pp. 1962–1964). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schlienger, J. L., Luca, F., Vinzio, S., & Pradignac, A. (2009). Obésité et cancer. *Revue de Medecine Interne*, 30(9), 776–782.
- Sermage-Faure, C., Demoury, C., Rudant, J., Goujon-Bellec, S., Guyot-Goubin, A., Deschamps, F., Hemon, D., et al. (2013). Childhood leukaemia close to high-voltage power lines - The Geocap study, 2002-2007. *British Journal of Cancer*, 108(9), 1899–1906. Nature Publishing Group.
- Sermage-Faure, C., Laurier, D., Goujon-Bellec, S., Chartier, M., Guyot-Goubin, A., Rudant, J., Hémon, D., et al. (2012). Childhood leukemia around French nuclear power plants - The Geocap study, 2002-2007. *International Journal of Cancer*, 131(5).
- Topin, S., Croue, A., Martin, L., & Le Clec'h, C. (2014). Carcinome basocellulaire avec métastases osseuses d'évolution fulminante. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 141(12), S313. Elsevier Masson SAS.
- Tran, C. (2019). Diabète, cancer et obésité : une relation sans équivoque. *Revue médicale suisse*, 15, 1112–1116.