



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 385

Exposition aux pesticides et gammopathies monoclonales : cas de la région de Souss–massa

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/12/2022

PAR

Mlle. Sofia FARHAT

Née le 01 Avril 1996 à AGADIR

Médecin Interne au CHU Souss–Massa d'Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS–CLÉS

Gammopathies monoclonales – Myélome multiple – Gammopathie monoclonale
de signification indéterminée – Pesticides– Maroc

JURY

M. M. CHAKOUR

Professeur d'hématologie Biologique

PRESIDENT

M. A. EL MAATAOUI

Professeur de Chimie clinique

RAPPORTEUR

Mme. S. CHELLAK

Professeur de Biochimie

JUGE



{ قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم }

صدق الله العظيم
سورة البقرة " آية 32 "



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	P.E.S	Anesthésie-réanimation

26	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
27	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
28	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
29	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
30	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
31	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
32	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
38	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
39	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
44	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
45	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
46	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
47	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
48	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
49	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
51	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
52	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
53	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
54	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
55	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
56	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
57	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
58	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
59	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
60	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
61	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
62	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
63	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
64	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
65	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
66	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
67	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique

68	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
69	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
73	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
74	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
75	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
76	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
77	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
78	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
79	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
80	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
81	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
82	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
83	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
84	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
85	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
86	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
87	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
88	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
89	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
90	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
91	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
92	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
93	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
94	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
95	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
96	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
97	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
98	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
99	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
104	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
105	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
106	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
107	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
108	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
109	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

110	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
112	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
113	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
114	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
115	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
116	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
117	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
118	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
119	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
120	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
121	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
122	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
123	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
124	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
125	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
127	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
128	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
129	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
130	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
131	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
132	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
133	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
134	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
135	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
136	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
138	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
139	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
140	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
141	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
142	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
143	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
144	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
145	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
146	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
147	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
148	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
149	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
150	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie

151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
153	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
154	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
155	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
156	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
157	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
158	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
159	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
160	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
161	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
162	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
163	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
164	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
165	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
166	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
167	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
168	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
169	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
170	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
171	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
172	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
173	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
174	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
175	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
176	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
177	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
178	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
179	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
180	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
181	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
182	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
183	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
184	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
185	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
186	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
187	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique

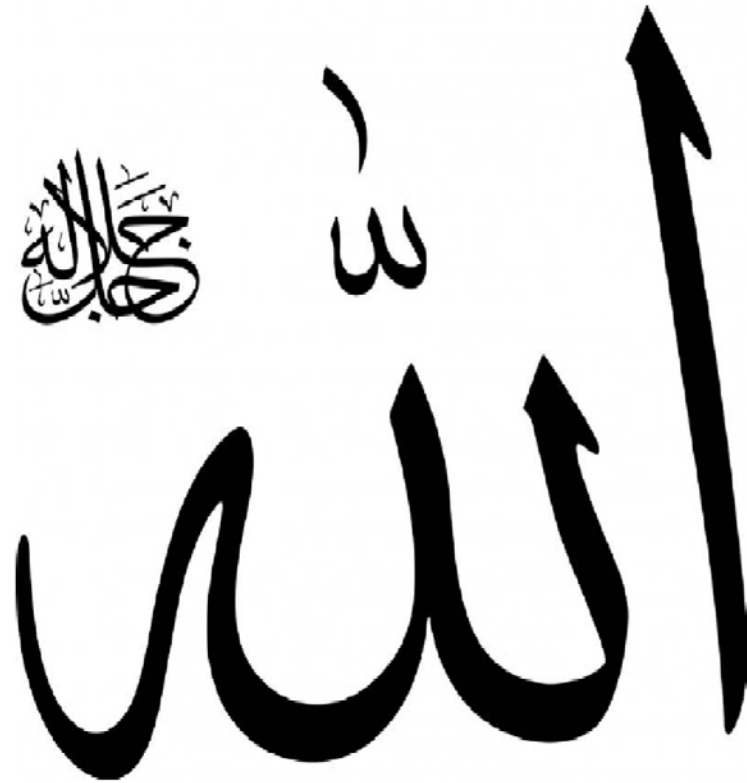
188	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
189	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
190	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
191	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
192	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
193	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
194	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
195	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
196	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
197	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
198	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
199	HAJI Fouad	Pr Ag	Urologie
200	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
201	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
202	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
203	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
204	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
205	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
207	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
208	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
209	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
210	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
211	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
212	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
215	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
216	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
217	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
218	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
219	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
220	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
221	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
222	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
223	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
225	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
226	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
227	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
228	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
229	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
230	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Pr Ass	Chirurgie générale

231	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
234	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
235	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
236	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
237	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
238	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
240	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
241	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
242	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
243	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
244	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
245	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
246	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
247	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
248	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
249	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
250	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
251	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
252	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
253	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
254	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
255	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
256	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
257	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
258	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
259	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
260	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
261	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
262	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
263	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
264	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
265	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
266	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
267	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
268	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
269	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
270	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
271	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

Liste Arrêtée Le 22/06/2023



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements
et ma reconnaissance et de dédier cette thèse à*



*Louange à ALLAH le tout puissant, le tout miséricordieux
qui m'a donné le courage, la volonté et la patience
pour pouvoir poursuivre mon parcours des études médicales,
et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A ma chère mère, AZMI Jamila

Je n'arrive pas à trouver les mots pour exprimer ce que je ressens envers toi. Tu es ma mère, ma meilleure amie et ma confidente. Tu m'as toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études et d'internat. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher père, FARHAT Lahoussaine

Papa, tu as toujours été pour moi un symbole de patience et de sagesse, un exemple du père honnête, respectueux et correcte, je tiens à honorer l'homme que tu es. Tu as su tenir la tête malgré les nombreuses contraintes et te sacrifier pour notre bonheur. Tu m'as appris le sens du travail et la responsabilité. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher frère FARHAT Yasser

Tu es mon deuxième père. Certes nos moments ensemble furent rares, mais j'ai tellement appris de toi. Malgré la distance, tu es toujours dans mon âme et esprit. Je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon attachement. Je suis sûre et certaine que Dieu nous réserve tant de souvenirs et aventures ensemble. Tes conseils et ton orientation ont contribué grandement à mon succès. Chacun des moments passés avec toi a été un pur bonheur. Qu'Allah apporte bonheur et santé à toi, ta femme Safae, et ton petit trésor Sarah et que tous vos rêves voient le jour.

A ma chère sœur FARHAT Loubna

A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises. Autant de mots ne pourraient exprimer ma reconnaissance pour toutes les belles choses que nous avons vécues ensemble. Je te dédie ce travail et j'espère que tu y trouveras l'expression de tout l'amour que je porte pour toi. Je te souhaite une vie pleine de bonheur, beaucoup de réussite. Que Dieu te protège et t'assure une bonne santé et une heureuse vie. Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité.

A ma chère belle-sœur TABET Safae et mon petit amour FARHAT Sarah

Safae, tu es une deuxième sœur pour moi. Ton innocence et ta gentillesse font de toi la plus belle-sœur du monde. Tu as donné naissance au petit bijou de notre famille, notre trésor Sarah, les mots du monde entier ne suffiront pas pour exprimer mon amour à elle. Qu'Allah le tout puissant vous protège et vous apporte tout le bonheur du monde. Je vous aime.

A mon beau-frère DOUKOUK Younes

Tu viens d'intégrer notre famille, mais avant tout, tu étais toujours à nos côtés dans nos pires moments de la vie, et tu prenais soin de ma sœur de ma chère sœur dans ses moments les plus difficiles, tu es la bienvenue dans notre famille. Puisse Allah vous procurer, toi et Loubna, bonheur, santé et réussite.

*A la mémoire de mon adorable oncle AZMI Lahcen et ma grande mère
HAJJI Rkia*

J'aurais tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Les moments qu'on a passés ensemble sont gravés à l'encre indélébile dans mes pensées. Qu'Allah ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.

A tous les membres de la famille FARHAT et AZMI

Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur, prospérité et grand succès.

A ma chère tante FAHMI Saadia et sa petite famille : LAAZIZ Mohamed et LAAZIZ Aya

A ma seconde mère, à notre comédienne qui nous éclate de rire, A la femme qui n'a pas cessé d'être là pour ma petite famille, Merci pour ta générosité, ton écoute, ton amour et soutien.

Aya, mon amour dès le premier jour, nos souvenirs ensemble resteront toujours dans ma mémoire, tu m'as appris à être une grande sœur, je t'aime beaucoup

Qu'Allah protège ta famille et vous apporte tout le bonheur du monde.

A mon amie d'enfance BOULBAZ Ihssan

Nous avons partagé de longues années ensemble, des moments inoubliables, des hauts, des bas, beaucoup d'amour et de soutien. Je ne pourrais oublier ton amour malgré la distance qui nous sépare. Puisse dieu faire perdurer notre amitié à jamais.

A ma chère amie BOUNAR Oumaima,

*A la personne qui a tout fait pour garder cette amitié éternelle, à la personne qui n'a jamais baissé les bras devant toutes les contraintes, un symbole d'une vraie guerrière, à la personne qui m'a appris ce que c'est une vraie amitié, Je veux que tu saches combien je chéris mon amitié avec toi. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes côtés.
Je t'aime beaucoup*

A mon cher ami WAKRIM Abderrahim

A la personne qui m'a tant encouragé dans les moments difficiles, qui était la voix de la raison dans mes moments d'anxiété. Je ne remercierai jamais Dieu assez pour ta présence durant une période aussi pénible.

Merci au temps précieux que tu m'as accordé. Merci pour tous les moments de joies et d'éclats de rire qu'on a partagé ensemble.

En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de mon respect. Que Dieu t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes rêves, te protège, te préserve du mal et t'accorde santé et réussite.

A tous mes amis avec qui j'ai partagés années d'externat :

Trois années furent aussi rapides que riches et enrichissantes. Nos premiers pas, regards et observations sont inoubliables. Je vous souhaite tous l'épanouissement et la réussite que vous méritez.

A la famille Amiagienne, à tous les internes de la 2^{ème} promotion, à Aghiouss Sofia, Bouttagount Farah, Hadzine Youssef, Mokfi Rania, Id El Mouden Wafae, Zioune Ikram, Redouane Chaima, Mansouri Lamiae, Benlasri Nada, Refak Raouia, Bouhrouje Imane, El Kedah Fatima, Ellachgar Fatima.

A ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté, et je vous souhaite tous que du bonheur et de la réussite dans votre vie professionnelle et personnelle.

A toute l'équipe du service de pneumologie de l'hôpital Hassan II d'Agadir en particulier à nos Professeurs SERHANE Hind et MOUBACHIR Houda

Vous guidez nos pas au service au quotidien et à chaque chute vous nous aidez à nous relever. Votre droiture, honnêteté et générosité n'ont d'égal que vos innombrables qualités scientifiques. Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de notre gratitude, reconnaissance, et respect.

A mes adorables collègues : Dr Bounoua, Dr Ait Ncaer, Dr Imzil, Dr Khannous, Dr Halloumi, Dr Essaid, Dr Oulahbib, Dr Ennaciri et mes adorables Boutbagha Nada et Ikrou Hanane

C'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous. Et je vous remercie pour la confiance dont vous m'avez fait part.

A toute l'équipe du service d'hématologie clinique du centre régionale d'oncologie d'Agadir en particulier à Professeur FARES Salma, Dr HALLOUMI Omar, Dr EL HIZAZI Laïla

Qui font un travail magnifique et exceptionnel tant pour les patients que pour nous, leurs étudiants, en nous inculquant l'amour de la spécialité et la discipline ; je vous dis un grand merci.

A Dr Zennati, Dr Goulahsen, Mme Mbarka et toute l'équipe du service de biochimie du CHR Hassan II qui ont contribué à la réalisation de ce travail, je vous remercie.

A tous mes professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech

A tous mes professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie d'Agadir

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. Merci d'avoir été là pour moi.

A l'institut de recherche de cancer (IRC)

Le travail de recherche présenté dans ce mémoire a été financé par l'institut de recherche de cancer que nous tenons à adresser nos plus sincères remerciements pour le financement de ce travail, qui n'aurais pas vu le jour sans votre aide et soutien.



REMERCIEMENTS





- *À notre maître et président de thèse Professeur CHAKOUR Mohamed
Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie biologique
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.



- *À mon maître et rapporteur de thèse Professeur EL MAATAOUI Aïssam
Professeur de l'enseignement supérieur de biochimie clinique à la FMPA*

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre sérieux, vos qualités pédagogiques et votre intarissable bonté m'inspirent beaucoup d'admiration et de respect. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.



- *À notre maître et juge de thèse Professeur CHELLAK Salîha Professeur de l'enseignement supérieur de Biochimie-Chimie Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

Nous vous remercions pour votre grande amabilité ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire part du jury. Qu'il me soit permis, cher professeur, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

AHS	: Agricole Health Study
AFHS	: Air Force Health Study
BEEA	: Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture
DDE	: Dichloro diphényldi-chloroéthylène
DDT	: Dichloro diphényl trichloroéthane
EPS	: Électrophorèse Des Protéines Sériques
ET	: Écart-Type
FLC	: Free Light Chains
GM	: Gammapathie Monoclonale
Ha	: Hectare
HR	: Hazard Ratio
IF	: Immunofixation
Ig	: Immunoglobuline
IQR	: Intervalle Interquartile
LC	: Light Chaîne (chaîne légère)
LNH	: Lymphome Non Hodgkinien
MGUS	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM	: Myélome Multiple
N	: Nombre
NAPP	: North American Pooled Project
OMS	: Organisation Mondiale de santé
OR	: Odds Ratio
Rapport A/G	: rapport Albumine/Globuline
RR	: risque relatif
SIR	: Standardized Incidence Ratio
scIFE	: Screening Immunofixation Electrophoresis
SPE	: Serum Protein Electrophoresis
TCDD	: Tétrachlorodibenzo-p-dioxine
WM	: Macroglobulinémie de Waldenström



TABLEAUX

&

FIGURES



Liste des tableaux :

Tableau I	: Prévalence des gammopathies monoclonales par tranches d'âge - 11 -
Tableau II	: Comparaison de l'âge et des données de l'EPS chez les groupes des exposés et des témoins..... - 18 -
Tableau III	: Comparaison de la prévalence des MGUS chez les groupes des exposés et témoins - 19 -
Tableau IV	: Caractéristiques des MGUS dans notre étude - 19 -
Tableau V	: Prévalence de la MGUS (%) chez 678 hommes de l'étude Agricultural Health Study: - 30 -
Tableau VI	: Risque de MGUS chez les participants masculins à l'étude sur la santé agricole, stratifié en fonction de certains facteurs démographiques et de mode de vie- 31 -
Tableau VII	: Prévalence de la MGUS chez les agriculteurs masculins dans l'étude BEEA- 32 -
Tableau VIII	: Prévalence de la MGUS chez les hommes dans la cohorte agricole française- 34 -
Tableau IX	: Caractéristiques des cas de MGUS dans la cohorte agricole française - 35 -
Tableau X	: Prévalence de la MGUS globale selon l'âge chez les vétérans de l'opération Ranch Hand et les vétérans de comparaison..... - 36 -
Tableau XI	: Caractéristiques du MGUS chez les anciens combattants de l'opération Ranch Hand et les anciens combattants de comparaison - 37 -
Tableau XII	: Le calcul de la relation dose-réponse pour les facteurs d'exposition avec des informations fiables sur la durée d'exposition et les risques statistiquement significatifs dans une analyse univarié - 41 -
Tableau XIII	: Herbicides : Fréquence d'exposition aux herbicides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants) - 42 -
Tableau XIV	: Insecticides : Fréquence d'exposition aux insecticides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants) - 42 -
Tableau XV	: Fongicides et fumigeant : Fréquence d'exposition aux fongicides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants) - 43 -
Tableau XVI	: Rapports de taux (RR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) pour le MM en fonction des jours d'exposition au cours de la vie et des jours d'exposition à l'atrazine pondérés en fonction de l'intensité chez les applicateurs de la cohorte de l'Agriculture..... - 45 -
Tableau XVII	: Rapports de taux et IC 95% pour MM liés à l'exposition à la perméthrine, en comparant chaque tertile d'exposition avec les applicateurs non exposés .- 46 -
Tableau XVIII	: comparaison des taux de prévalence dans notre étude aux études internationales - 47 -
Tableau XIX	: comparaison de la prévalence et Odd Ratio (OR) de notre étude aux autres enquêtes - 51 -

Liste des figures :

Figure 1	: les sites de recrutement des équipes de traitement des pesticides	- 4 -
Figure 2	: Électrophorèse capillaire de type CAPILLARYS 2 FLEXPIERCING.....	- 7 -
Figure 3	: électrophorèse des protéines sérique montrant un pic monoclonal au niveau de la zone gamma d'un des patients dépistés.....	- 7 -
Figure 4	: Appareil de type BA 400 de chez Biosystem®	- 8 -
Figure 5	: Effectif de notre population en fonction de l'âge.....	- 10 -
Figure 6	: Effectif de notre population selon le niveau d'étude.....	- 11 -
Figure 7	: association gammopathie monoclonale et antécédents	- 12 -
Figure 8	: répartition de la population selon poste de travail	- 13 -
Figure 9	: répartition de la population selon le type d'agriculture	- 14 -
Figure 10	: répartition des gammopathies monoclonales selon le type d'agriculture	- 14 -
Figure 11	: répartition de notre population selon la durée de traitement annuel par pesticides.....	- 15 -
Figure 12	: répartition des GM selon la durée de traitement annuelle par pesticides.....	- 15 -
Figure 13	: répartition de l'utilisation des moyens de protection par la population.....	- 16 -
Figure 14	: répartition des GM chez la population exposée utilisant des moyens de protection	- 17 -
Figure 15	: comparaison de l'âge des 2 populations cas et témoin.	- 18 -
Figure 16	: Utilisation mondiale de pesticides par surface cultivée, 1990-2018	- 24 -
Figure 17	: Utilisation régionale de pesticides par surface cultivée, 1990-2018	- 25 -
Figure 18	: OR individuel et groupé pour l'agriculture et le myélome multiple à partir d'études cas-témoins publiées.....	- 40 -
Figure 19	: Méta-analyse des études sur l'exposition au glyphosate et le risque de MM ...	- 45 -



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIEL & METHODE	3
I. MATERIEL.....	4
1. Type d'étude.....	4
2. Durée de l'étude et lieu de l'étude.....	4
3. Critères d'inclusions et d'exclusions.....	5
II. MÉTHODES.....	5
1. Recueil des données.....	5
2. Les techniques d'analyses biologiques.....	5
III. Analyses statistiques.....	8
RESULTATS	9
I. Population exposée :	10
1. Répartition selon les groupes d'âge.....	10
2. La prévalence des gammopathies monoclonale par classes d'âges.....	10
3. Gammopathie monoclonale et niveau d'étude.....	11
4. Gammopathie monoclonale et antécédents.....	12
5. Association gammopathie monoclonale et poste de travail :	12
6. Gammopathie monoclonale et type de culture.....	13
7. Gammopathie monoclonale et durée annuelle de traitement par pesticides.....	15
8. Gammopathie monoclonale et mesures de protections.....	16
II. Caractéristiques de la population exposée et de la population témoin.....	17
DISCUSSION	20
I. Rappel bibliographique.....	21
1. Définition.....	21
2. Classification des pesticides.....	21
3. Utilisation des pesticides dans le monde.....	23
4. Gammopathies monoclonales et pesticides :	25
5. Pesticides et cancer.....	28
6. Associations pesticides et gammopathies monoclonales :	29
II. Discussion des résultats.....	46
1. Gammopathie monoclonale et classes d'âges.....	46
2. Gammopathie monoclonale et niveau d'étude.....	47
3. Association gammopathie monoclonale et poste de travail :	48
4. Gammopathie monoclonale et type d'agriculture.....	48
5. Gammopathie monoclonale et durée annuelle de traitement par les pesticides.....	49
6. Gammopathie monoclonale et mesures de protections.....	49
7. Comparaison population exposée et population témoin.....	49
8. Caractéristiques des isotypes de la MGUS :	51
III. Forces et limites.....	51

CONCLUSION	53
ANNEXE.....	55
RÉSUMÉS	65
BIBLIOGRAPHIE.....	72



INTRODUCTION



La gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le sérum et/ou l'urine d'une protéine monoclonale produite par un clone de cellules B anormales [1]. Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique et sécrétant une immunoglobuline monoclonale. Il représente 80% des gammopathies monoclonales et 15% des hémopathies malignes [2]. Les résultats d'un vaste essai prospectif de dépistage du cancer dans la population montrent que le myélome multiple est généralement précédé d'un état précurseur qui est la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)[3].

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est le trouble de la prolifération des plasmocytes le plus courant, qui touche environ 3 % de la population générale âgée de plus de 50 ans[4]. La prévalence des MGUS augmente avec l'âge, passant de 1,7 % chez la tranche d'âge entre 50 à 59 ans, jusqu'à plus de 5 % chez les plus de 70 ans [4]. Cette même prévalence dépend de l'origine ethnique, ainsi une MGUS ajustée à l'âge est trois fois plus élevée chez les noirs du Ghana et les Afro-Américains que chez les Blancs [5], [6]. Les étiologies des MGUS restent inconnues, dont plusieurs publications ont évoqué, le statut immunitaire, l'exposition professionnelle et la génétique [7].

Bien que les causes des MGUS et du myélome multiple, la forme maligne des gammopathies monoclonales, restent inconnues, des études cas-témoin [7-8-9-10] ont signalé un risque élevé de myélome multiple chez les agriculteurs et autres travailleurs agricoles, et les pesticides ont été supposés être à l'origine de ces associations.

L'objectif de notre travail est de chercher une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de développement des MGUS.



MATÉRIEL
&
MÉTIIODE



I. MATERIEL

1. Type de etude

Il s'agit d'une étude prospective, nous avons établi un dépistage ciblé d'une population composée d'hommes, faisant partie des équipes de traitement par les pesticides au sein des fermes. Une population témoin a été recrutée au niveau de la ville d'Agadir sans aucune notion d'exposition aux pesticides.

2. Durée de l'étude et lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée entre Janvier 2020 et décembre 2021, au niveau des domaines d'agriculture de la région de Souss-Massa (Figure 1) au Maroc.

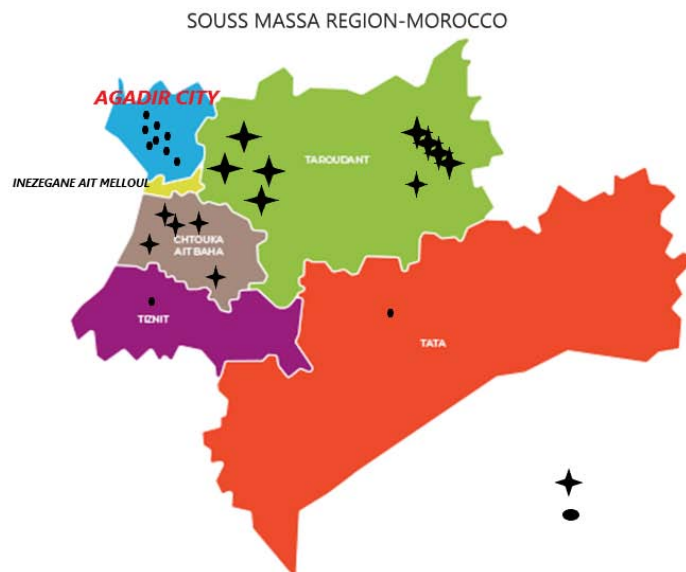


Figure 1: les sites de recrutement des équipes de traitement des pesticides

3. Critères d'inclusions et d'exclusions

Les équipes de traitement par les pesticides au niveau des fermes ont été choisies, car ils ont une exposition directe et professionnelle prouvée aux pesticides et durant toute l'année. Ils ont été exclus de l'étude les femmes qui participent aux traitements en raison de leur faible effectif, ainsi que, les patients qui avait des antécédents liés à un cancer solide ou un cancer du sang.

Une population témoin a été recrutée, elle est composée de personnes n'ayant jamais été exposées aux pesticides dans un cadre professionnel.

II. MÉTHODES

1. Recueil des données

Nous avons organisé des déplacements sur les sites de recrutement des patients en présence des médecins de travail des fermes. Le recueil des données a été réalisé sur place à l'aide d'un questionnaire (voir annexe n° 1), visant à préciser les aspects sociodémographiques, les habitudes toxiques des patients, les données cliniques ainsi que les habitudes prouvant l'exposition et la durée d'exposition aux pesticides. La procédure d'anonymat a été respectée.

L'étude a eu l'accord du comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

2. Les techniques d'analyses biologiques

2.1. La phase pré-analytique

Les prélèvements de sang veineux (Tube sec) ont été réalisés en respectant les conditions de la phase pré-analytique nécessaires pour effectuer les prélèvements. Les prélèvements de sang veineux ont été réalisés sur place par un infirmier diplômé d'état après avoir eu le

consentement éclairé des patients. Les consentements ont été écrit en arabe et en français selon le choix du patient et de son médecin de travail. Nous avons pris le soin d'expliquer au patient le but de l'étude et les résultats attendus selon les recommandations du comité d'éthique en arabe et en langue amazigh.

Les prélèvements ont été acheminés au laboratoire dans des réfrigérateurs embarqués dans la voiture avec une température entre 2 et 8 °C.

Après réception au niveau du laboratoire nous avons procédé à la codification des tubes pour préserver l'anonymat des patients. Chaque tube a reçu un numéro composé de la date et du numéro dans la série. Les tubes secs, ont été centrifugés immédiatement à 1500 tours/min pendant 10min, une fois arrivé au laboratoire de l'hôpital Hassan II. En outre, il est important de noter l'aspect du sérum après centrifugation. Tous les prélèvements ont été conformes.

2.2. Phase analytique

Une fois la centrifugation et le contrôle de conformité des tubes ont été réalisés, nous avons réalisé l'électrophorèse capillaire.

Au niveau de l'hôpital Hassan II, nous utilisons l'électrophorèse capillaire comme méthode électrophorétique (Figure). Des contrôles de qualité ont été réalisés avant le lancement de chaque série de patient, dont un contrôle normal et un contrôle pathologique.

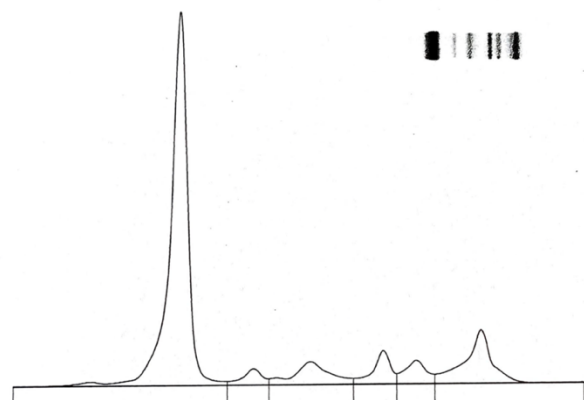
Les résultats sont reportés sous forme de courbes et des bandes de migration, avec des données qualitatives et quantitatives (Figure). Les résultats de l'électrophorèse capillaire ont été contrôlés par 2 Biologistes médicaux dans chaque laboratoire. Les échantillons présentant une bande discrète sur l'électrophorèse ont été confirmés par la réalisation d'une immunofixation sérique.

Le dosage des protéines totales a été réalisé sur l'automate BA 400 de chez Biosystem® (Figure 2). Il s'agit d'une technique spectrophotométrique du dosage des protéines totales dans le sérum à 535 nm. La protéine présente dans le sérum réagit avec les ions Cuivres (III) en milieu alcalin, pour donner un complexe coloré quantifiable.



Figure 2: Électrophorèse capillaire de type CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING

Electrophorèse des protéines sériques
Capillarys 2 Flex piercing SEBIA



Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	64,2	55,8 - 66,1	48,2	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,1	2,9 - 4,9	2,3	2,1 - 3,5
Alpha 2	8,1	7,1 - 11,8	6,1	5,1 - 8,5
Beta 1	5,8	4,7 - 7,2	4,4	3,4 - 5,2
Beta 2	5,0	3,2 - 6,5	3,8	2,3 - 4,7
Gamma	13,8	11,1 - 18,8	10,4	8,0 - 13,5

Rapp. A/G : **1,79**

P. T. : **75** g/L

Figure 3: électrophorèse des protéines sérique montrant un pic monoclonal au niveau de la zone gamma d'un des patients dépistés



Figure 4: Appareil de type BA 400 de chez Biosystem®

2.3. L'immunofixation

Seul l'immunofixation sérique a été réalisée pour la confirmation des pics et dans bandes monoclonales qui ont été retrouvées sur les électrophorèses des protéines sériques des patients. Les tubes avec une suspicion de gammopathies monoclonales en plus des données cliniques des patients ont été acheminés le jour même à un laboratoire privé. Les immunofixations ont été réalisées en France par les laboratoires Biominis®. Dans les immunofixations, les laboratoires Biominis® ont utilisés la technique de chez Sebia® diagnostic.

III. Analyses statistiques

Les logiciels suivants ont été utilisés pour le traitement statistique des données, Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA) et SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). L'analyse statistique décrit et présente les fréquences pour les variables qualitatives. Les résultats variables quantitatives sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) pour les variables continues et par le pourcentage et l'effectif pour les variables discontinues. La distribution normale des variables continues a été vérifiée par le test de Kolmogorov Smirnov. L'analyse de la variance (ANOVA) et le test de Student ont été utilisés pour la comparaison des variables continues entre les groupes. Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de $p < 0.05$.



RESULTATS



I. Population exposée:

1. Répartition selon les groupes d'âge

239 patients ont été inclus dans notre étude, qui sont tous des hommes. La moyenne d'âge \pm ET de notre population a été de 39,5 ans \pm 11,51 (figure 5), répartie par tranche de 10 ans.

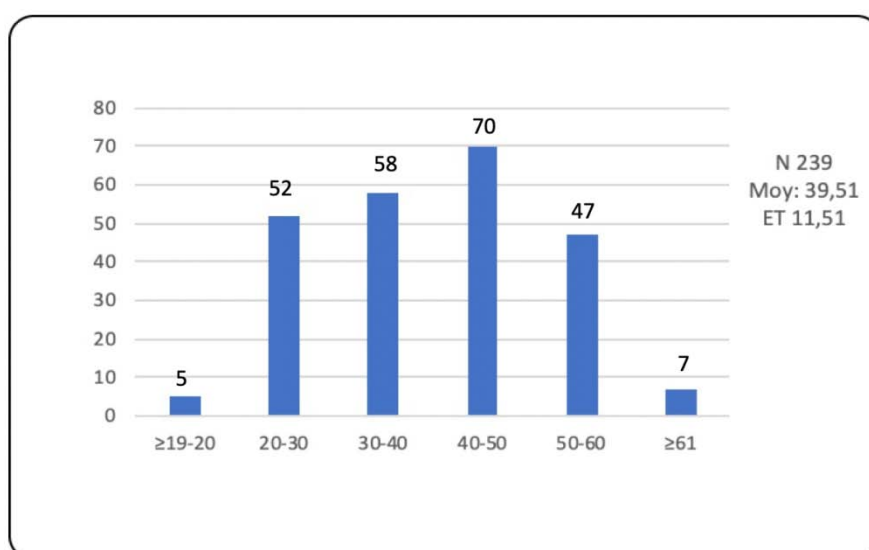


Figure 5: Effectif de notre population en fonction de l'âge

2. La prévalence des gammopathies monoclonale par classes d'âges

La prévalence des gammopathies monoclonales a été de 2,1% avec une moyenne d'âge de 49 ans \pm 3,14 ans. Les gammopathies monoclonales n'ont été retrouvées que chez des ouvriers âgés de plus de 40 ans (Tableau I). La prévalence a été de 4.3% chez les plus de 40 ans.

Tableau 1 : Prévalence des gammopathies monoclonales par tranches d'âge

	MG	NORMAL	Total
Prévalence (%)	5(2,1%)	234(97,9%)	239
Prévalence /groupe d'âge			
19 ans(n=5)	0(0%)	5(100%)	5
20-30 ans (n=52)	0(0%)	52(100%)	52
30-40 ans(n=58)	0(0%)	58(100%)	58
40-50 ans (n=70)	3(4,29%)	67(95.71%)	70
50-60 ans (n=47)	2(4,25%)	45(95.75%)	47
≥61 ans(n=7)	0(0%)	7(100%)	7

3. Gammopathie monoclonale et niveau d'étude

Tous les patients chez qui on a diagnostiqué une gammopathie monoclonale ont été des analphabètes (figure6).

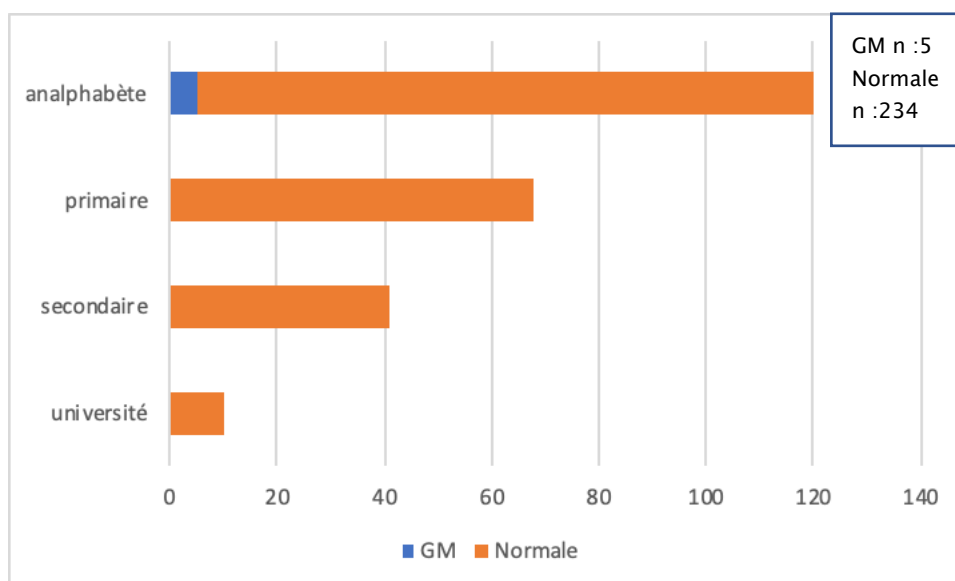


Figure 6: Effectif de notre population selon le niveau d'étude

4. Gammopathie monoclonale et antécédents

La majorité de la population n'a aucun antécédent médical, un seul patient ayant une gammopathie monoclonale est diabétique. Parmi la population exposée ayant une EPS normale, 4 personnes rapportent être suivi pour une épilepsie (Figure 7).

Aucun cas d'antécédent de cancer chez les parents de premier degré ne figure dans notre population des exposées.

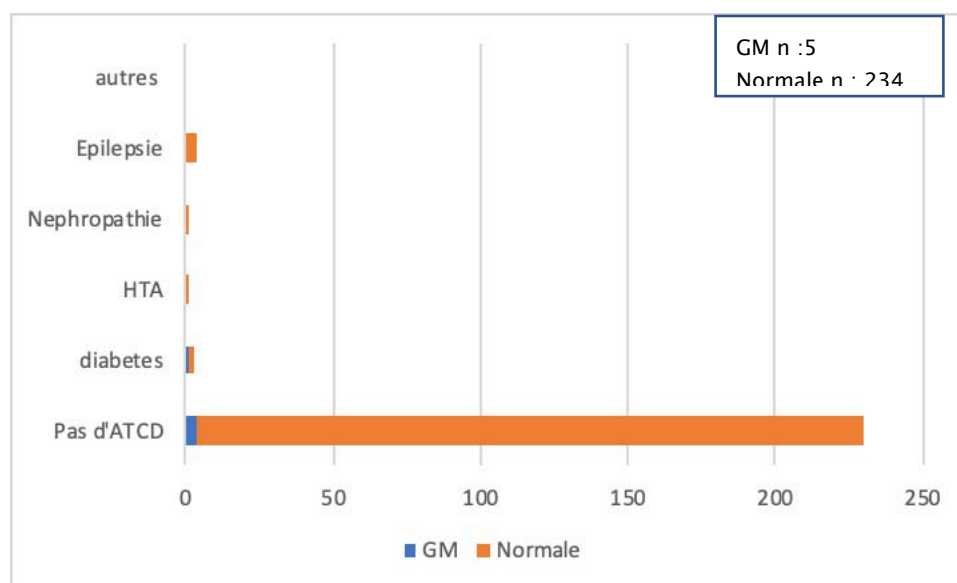


Figure 7: Association gammopathie monoclonale et antécédents

5. Association gammopathie monoclonale et poste de travail :

Les postes occupés par les sujets de notre étude ont été répartis en 3 fonctions, des responsables de stockage de pesticides, des superviseurs et des applicateurs de pesticides. Ces derniers constituent 77,4% de notre population (figure 8). La totalité des sujets ayant une gammopathie monoclonale sont des applicateurs de pesticides.

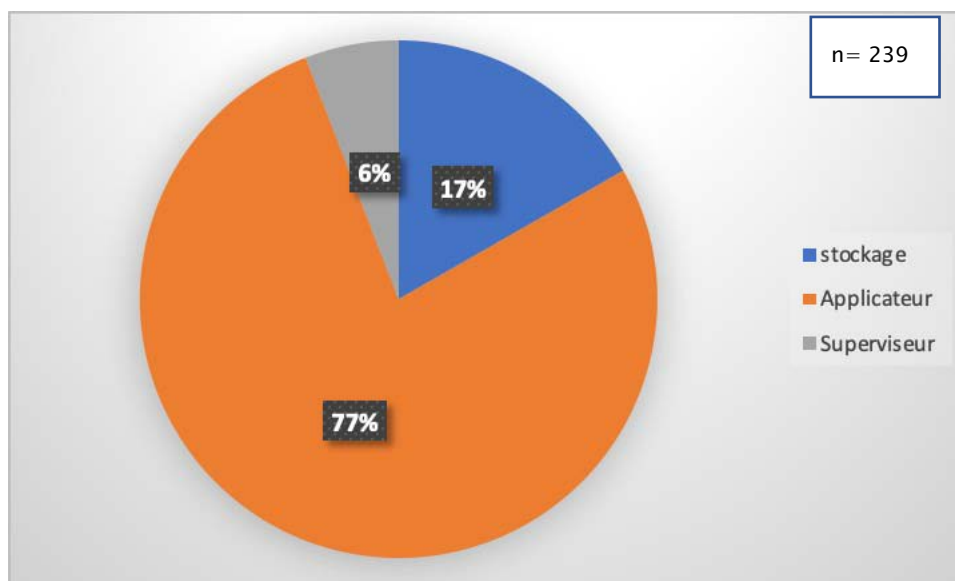


Figure 8: Répartition de la population selon poste de travail

6. Gammopathie monoclonale et type de culture

Les 3 types de cultures qui ont été inclus dans notre étude sont les cultures de tomates, d'agrumes et des fruits rouges, qui représentent les principaux types de cultures dans la région de Souss-Massa (figure 9). Aucun cas de gammopathie monoclonale n'a été détecté chez les ouvriers agricoles de la culture des tomates. 80% des gammopathies monoclonales concernent les ouvriers agricoles des cultures des agrumes (figure 10).

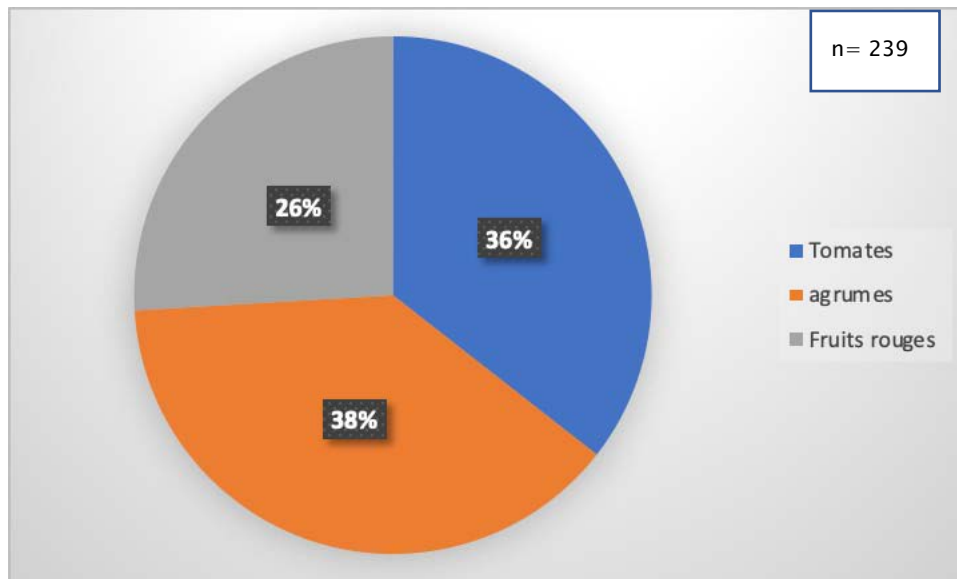


Figure 9: Répartition de la population selon le type d'agriculture

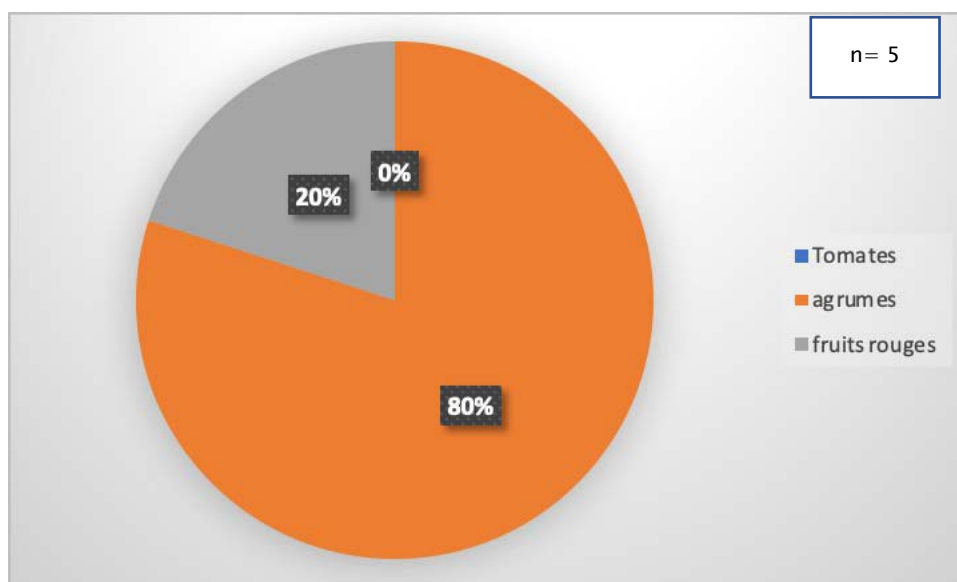


Figure 10: Répartition des gammopathies monoclonales selon le type d'agriculture

61,5% de notre population travaillent dans des serres, seulement un seul cas de gammopathie monoclonale a été détecté chez les ouvriers qui travaillent sous les serres.

7. Gammopathie monoclonale et durée annuelle de traitement par pesticides ou exposition

La durée annuelle de traitement par les pesticides varie entre 52 jours/an et 180 jours/an (figure 11).

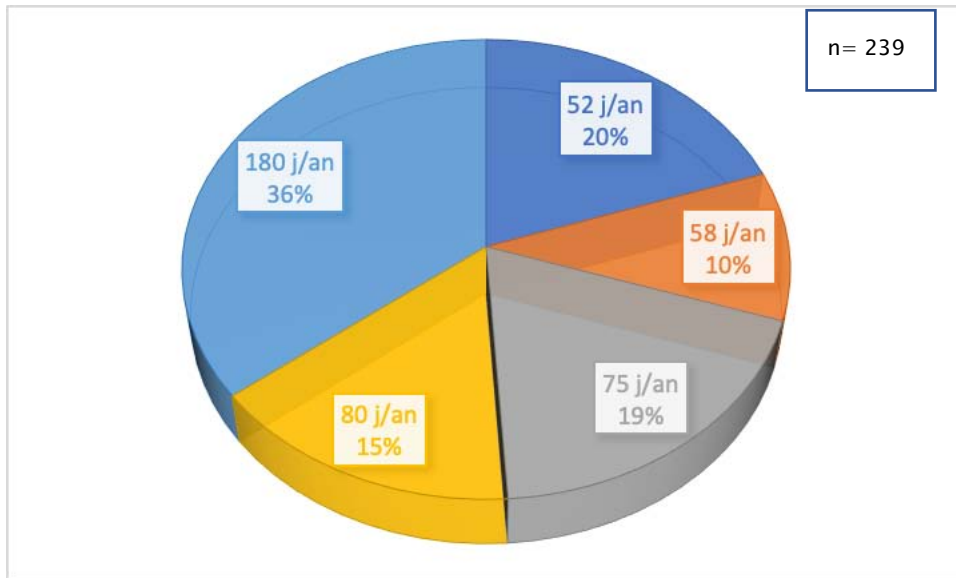


Figure 11: Répartition de notre population selon la durée de traitement annuel par pesticides

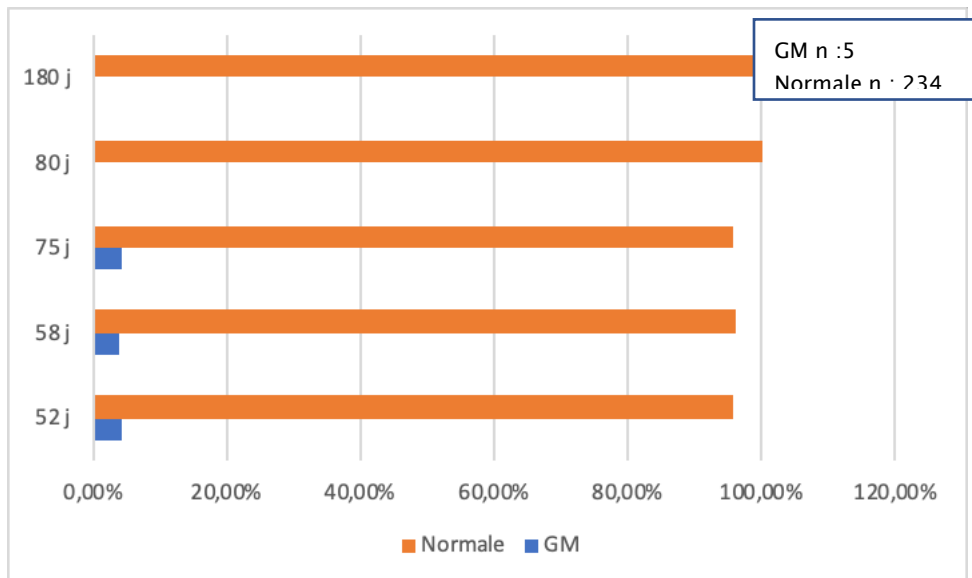


Figure 12: Répartition des GM selon la durée de traitement annuelle par pesticides

Peu importe la durée d'exposition annuelles aux pesticides, on a détecté des cas de gammopathies monoclonales.

8. Gammopathie monoclonale et mesures de protections

49% de notre population ont déclaré avoir utiliser des moyens de protection lors de la manipulation des pesticides (figure 13), ces moyens de protection comportent des gants, masques et bottes. Par ailleurs, parmi ces ouvriers 3,41% avaient une gammopathie monoclonale sur l'immunofixation (figure 14).

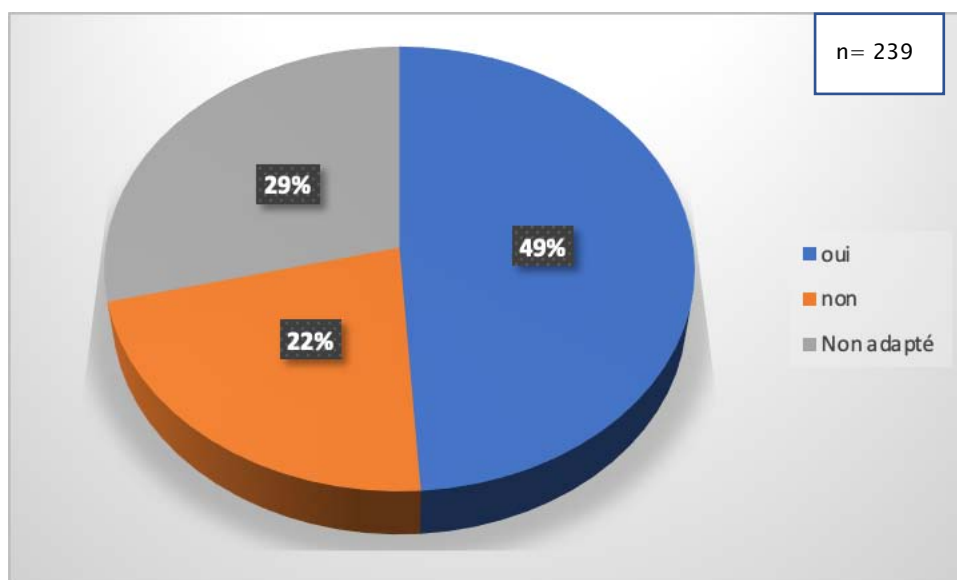


Figure 13: Répartition de l'utilisation des moyens de protection par la population

Une gammopathie monoclonale a été détectée chez 1,88 % des ouvriers qui n'utilisent pas de moyens de protection.

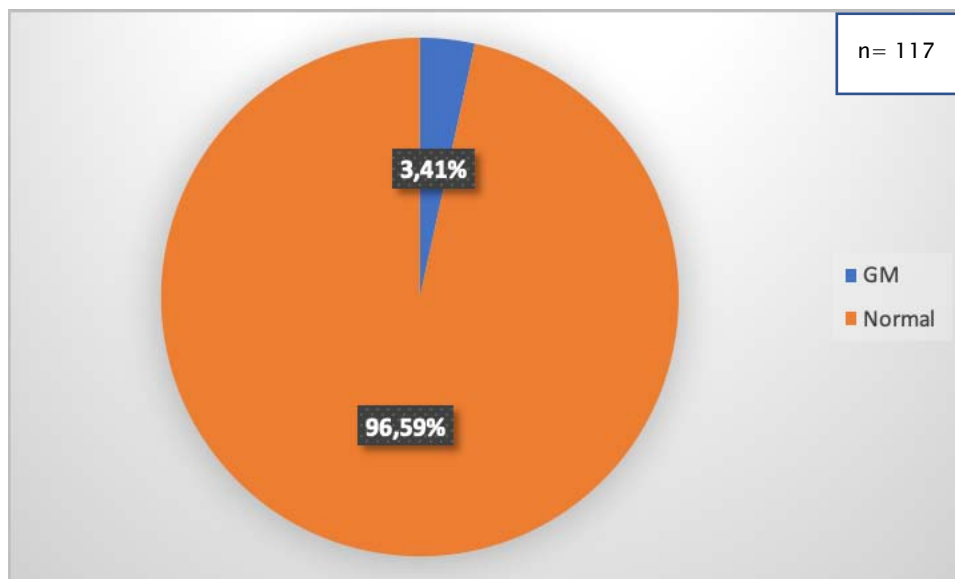


Figure 14: Répartition des GM chez la population exposée utilisant des moyens de protection

II. Caractéristiques de la population exposée et de la population témoin

157 personnes ont été inclus dans la population témoin avec une moyenne d'âge \pm ET de $49,19 \pm 16,80$ (95% CI, 46.40–51.98). Cette population témoin inclut que des hommes habitants au milieu urbain, n'ayant aucune exposition professionnelle aux pesticides (Figure 15).

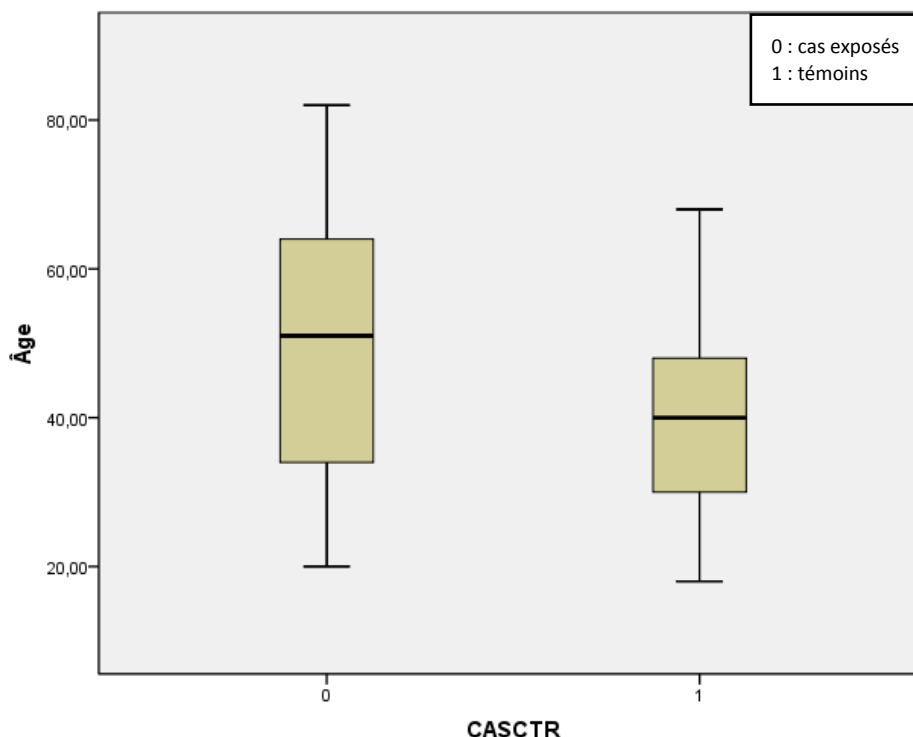


Figure 15: Comparaison de l'âge des 2 populations cas et témoin.

Sur l'EPS, les concentrations des protéines totales chez les exposés et les témoins ont été presque identiques (tableau II). Le Rapport albumine/globuline (A/G) a été plus élevé dans la population des exposés $1,54 \pm 0,27$ (95% CI, 1.5–1.57) par rapport à celui de la population témoin $1,4 \pm 0,9$ (95% CI, 1.35–1.44), ($p=0,033$). La concentration en albumine a été légèrement plus élevée chez les exposés $46,21 \pm 3,32$ (95% CI, 45.78–46.63) par rapport aux témoins $43,38 \pm 4,95$ (95% CI, 42.59–44.20) ($p < 0,001$).

Tableau II: Comparaison de l'âge et des données de l'EPS chez les groupes des exposés et des témoins.

	Exposés (n=239) m±ET	Témoins (n=157) m±ET	p
Âge en année	39,54±11,51	49,19±16,80	<0,001
Protéine totale g/l	76,96±3,63	75,19±5,8	<0,001
Rapp Albumine/Globuline	1,54±0,27	1,4±0,9	0,033
Albumine g/l	46,21±3,32	43,38±4,95	<0,001

La prévalence du MGUS a été de 2,1 % (95% CI, 0.7%–4.8%) chez la population des exposés et elle a été de 0.63% (95% CI, 0.011%–3.52%) chez le groupe témoin. L'association exposition aux pesticides et le risque de MGUS est donc plus élevé dans notre population par rapport aux témoins avec un OR : 3.33(95% CI, 0.39–28.78) (Tableau III).

La prévalence du MGUS chez les exposés âgés de plus de 40 ans (n= 124) a été significativement plus élevée 4.03% (95% CI :1.49%–9.62%) par rapport au taux de 0.91% (95% CI, 0.16%–4.97%) dans le groupe témoin (n= 110). L'odd ratio a été de 4.58(95% CI, 0.53–39.82) ($p < 0,001$) (Tableau III).

Tableau III : Comparaison de la prévalence des MGUS chez les groupes exposés et témoins

	Exposés		Témoins		p
	Effectif (n)	Prévalence%	Effectif (n)	Prévalence%	
Total	239	2.1%	157	0.63%	<0,001
OR	3.33 (95% CI : 0.39–28.78)				<0,001
Âge > 40 ans	124	4.03%	110	0.91%	<0,001
OR	4.58 (95% CI : 0.53–39.82)				<0,001

La répartition des isotypes de l'immunoglobuline monoclonale chez les sujets exposés a été comme suit, les IgG λ avec un pourcentage de 1,25% (n=3), les IgG κ avec un pourcentage de 0,41% et un cas de IgG biclonal avec un pourcentage de 0,41%. L'immunofixation du seul cas de MGUS dans le groupe témoin a objectivé une IgG λ (Tableau IV).

Tableau III: Caractéristiques des MGUS dans notre étude

	Exposés	Témoins
IgG λ	3(1,25%)	1(0,7%)
IgG κ	1(0,41%)	-
Biclonal IgG λ + IgGκ	1(0,41%)	-



DISCUSSION



I. Rappel bibliographique

1. Définition

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les pesticides sont considérés comme une classe spéciale de composés chimiques utilisés pour lutter contre un large éventail de parasites, notamment les insectes, les mauvaises herbes et les rongeurs. Ces produits chimiques sont utilisés pour améliorer le rendement et la qualité des cultures agricoles [12].

Les pesticides les plus couramment utilisés sont les insecticides, les herbicides, les fongicides et les rodenticides. Les autres pesticides moins connus comprennent les régulateurs de croissance, les défoliants pour plantes, les désinfectants de surface et certains produits chimiques pour piscines [13].

Outre leur rôle dans l'élimination des insectes nuisibles dans les champs de culture, ils sont également utilisés pour prévenir la propagation des maladies à transmission vectorielle dans l'environnement. Des pesticides comme le dichloro diphenyl trichloroéthane (DDT) et son produit métabolique, le dichlorodiphényldi-chloroéthylène (DDE), sont utilisés pour la pulvérisation résiduelle à l'intérieur des habitations afin de lutter contre les maladies à transmission vectorielle comme le paludisme, la dengue, la leishmaniose, l'encéphalite japonaise et la schistosomiase [12].

2. Classification des pesticides

Les pesticides varient dans leurs propriétés chimiques et physiques d'une classe à l'autre. C'est pour cela que l'on a intérêt à les classer en fonction de leurs propriétés et à étudier leurs groupes particuliers. Ils sont classés en plusieurs groupes en fonction de leur utilisation. Ils peuvent être classés en fonction de leurs origines en naturelle et synthétique.

2.1. Les pesticides naturels

Ces pesticides sont issus de sources naturelles telles que les plantes ou les microorganismes. Ces pesticides ne sont pas toxiques pour les mammifères et sont biodégradables dans la nature[12]. Les pesticides naturels les plus couramment utilisés sont le neem, le pyrèthre, la roténone et la nicotine [14].

2.2. Les pesticides synthétiques

Ils sont fabriqués par l'homme et sont issus de la modification de minéraux ou de composés chimiques. Ce sont les pesticides les plus utilisés dans le monde. Plusieurs études ont montré que les pesticides synthétiques organiques et inorganiques sont très stables dans la nature et peuvent s'accumuler dans le temps. Parmi ces pesticides on retrouve les organochlorés, les organophosphorés, les pyrèthroïdes et les carbamates [12].

a. Les pesticides organochlorés

Les pesticides organochlorés (également connus sous le nom d'hydrocarbures chlorés) sont des composés organiques fixés avec cinq atomes de chlore ou plus. Ils représentent l'un des premiers groupes de pesticides qui ont été synthétisés et utilisés en agriculture et en santé publique. Les exemples les plus courants de ces pesticides sont : DDT, Lindane, Endosulfan, Aldrine, Dieldrine et Chlordane. [13]

Ils sont également utilisés dans la culture du raisin, de la laitue, de la tomate, de la luzerne, du maïs, du riz, du sorgho, du coton et du bois, pour la préservation[15]. La persistance de ces produits chimiques et leur toxicité potentielle expliquent pourquoi ils ont été retirés du marché mondial ou sont réduits dans la mesure du possible [16].

b. Les pesticides organophosphorés :

Certains esters dérivés de l'acide phosphorique sont connus sous le nom de pesticides organophosphorés [17].

Les composés organophosphorés sont les plus utilisés dans l'agriculture, la plupart sont des insecticides et des acaricides. Ils agissent sur ces organismes après ingestion et par contact.

Ils sont utilisés dans les cultures maraîchères, les arbres fruitiers, les céréales, le coton, la canne à sucre, parmi beaucoup d'autres [15].

c. Pyréthrinoïdes de synthèse

Les pesticides pyréthroïdes synthétiques sont un groupe de pesticides organiques qui peuvent être synthétisés en reproduisant la structure des pyréthrines naturelles [13], (Pyréthrines I et II, Cinérine I et II, Jasmoline I et II) que l'on peut extraire de la fleur jaune de *Chrysanthemum cinerariaefolium*[18].

Les pyréthrinoïdes sont utilisés comme substance active dans de nombreux types de produits commerciaux tels que les shampooings et sprays pour les animaux de compagnie, les traitements contre les poux chez l'homme, les répulsifs topiques contre les moustiques et, bien sûr, les sprays insecticides pour les entreprises, les habitations et les fermes [17].

d. Carbamates anticholinestérasiques

Ce sont des esters dérivés d'acides ou de l'acide Diméthyl N-Méthyl Carbamique qui sont utilisés comme insecticides, herbicides, fongicides et nématocides[15]. Certains possèdent une activité systémique. Ils agissent par l'inhibition des cholinestérasés, ayant une action similaire aux organophosphorés[18]. Parmi les insecticides largement utilisés dans ce groupe figurent le Carbaryl, le Carbofuran, le Propoxur et l'Aminocarbe [13].

3. Utilisation des pesticides dans le monde

Au niveau mondial, l'utilisation totale de pesticides dans l'agriculture est d'environ 4.12 millions de Tonnes (Mt). L'application mondiale de pesticides par surface de terre est évaluée à 2,63 kg/ha[19].

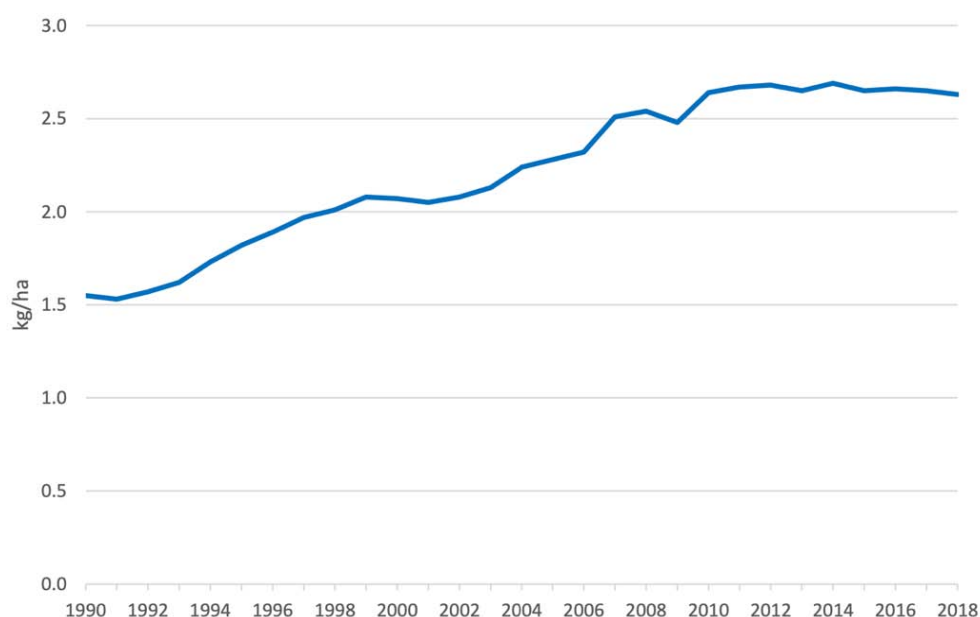


Figure 16: Utilisation mondiale de pesticides par surface cultivée, 1990–2018[19]

La figure ci-dessus(Figure 16) montre la tendance à la hausse de l'utilisation de pesticides dans l'agriculture par surface de terre cultivée. Malgré la stabilité observée ces dernières années, l'utilisation totale de pesticides a augmenté dans les années 2010 de plus de 50 % par rapport aux années 1990, l'utilisation de pesticides par superficie de terres cultivées passant de 1,80 kg/ha à 2,66 kg/ha[19].

L'Asie est le premier contributeur à l'utilisation mondiale de pesticides, représentant plus de 50% du total mondial en 2018. Les herbicides, ainsi que les fongicides et les insecticides, contribuent à plus de 95% du total des pesticides appliqués dans l'agriculture dans les années 2010 dans les pays autres que la Chine et l'Inde (Figure 17) [19].

Par rapport au reste du monde, l'Europe a la plus faible proportion de pesticides dérivés d'insecticides (12%) (Figure 17) [19].

Les trois principaux utilisateurs de pesticides en 2018 sont la Chine (1 774 milliers de tonnes), les États-Unis d'Amérique (408 milliers de tonnes) et le Brésil (377 milliers de tonnes) (Figure 17) [19].

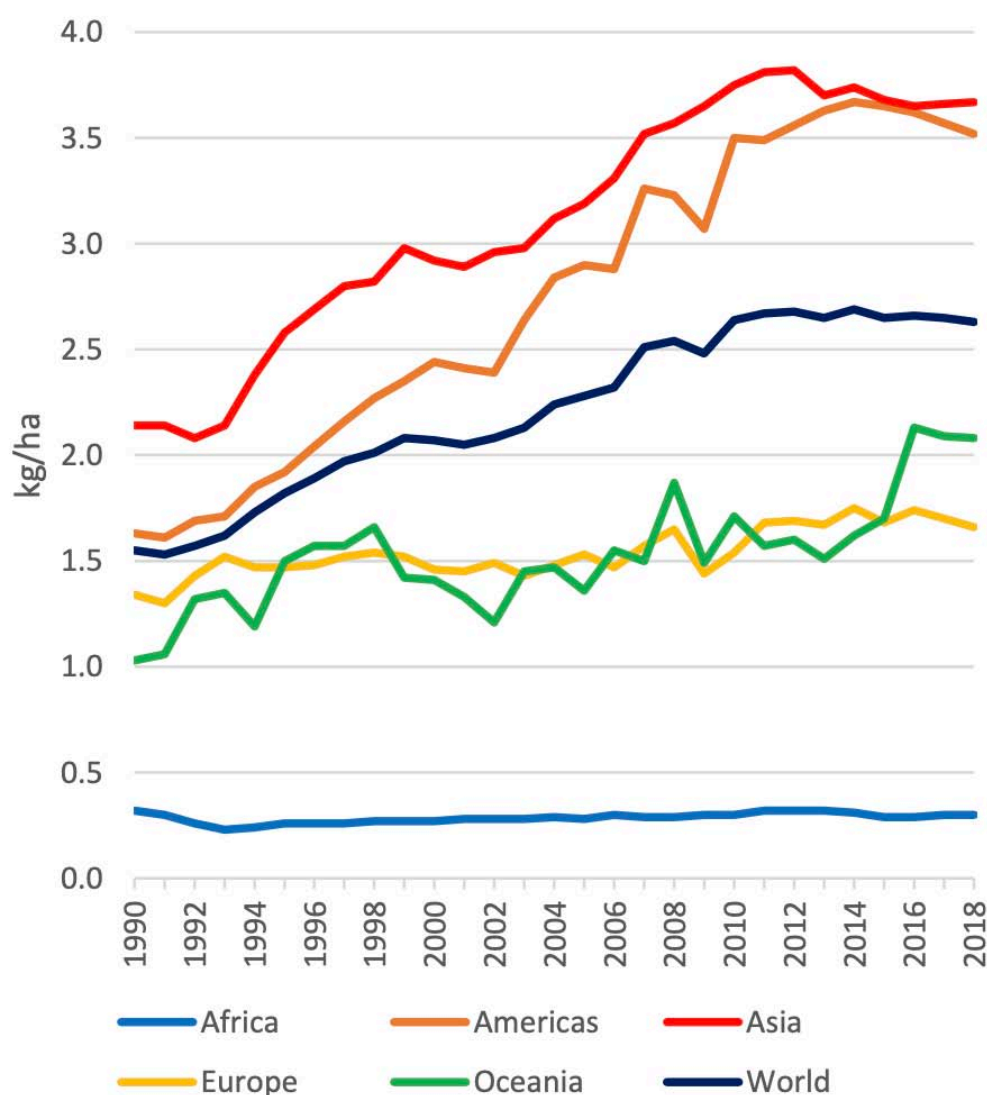


Figure 17: Utilisation régionale de pesticides par surface cultivée, 1990–2018[19]

4. Gammopathies monoclonales et pesticides:

La gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le sérum et/ou l'urine d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale produite par un clone de cellules B anormales. Le clone est généralement constitué de plasmocytes lorsque l'Ig monoclonale est une IgG, une IgA, une IgD ou une chaîne légère (CL) uniquement, et de lympho-plasmocytes lorsqu'il produit une IgM[1]. Elle peut rester quiescente pendant une période prolongée, définissant la gammopathie

monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Une expansion clonale incontrôlée causant des dommages aux organes finaux définit un trouble lympho-prolifératif symptomatique malin, généralement le myélome multiple (MM) ou la macroglobulinémie de Waldenström (WM). Un état intermédiaire donne lieu à une maladie indolente qu'on appelle le Smoledring Myeloma[1].

4.1. Épidémiologie :

La prévalence des MGUS dans la population générale est estimée à 3,2 % au-delà de 50 ans. Elle augmente avec l'âge, allant de 1,7 % entre 50 et 59 ans à 6,6 % au-delà de 80 ans[20].

Le myélome multiple représente moins de 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes. L'âge médian au moment de diagnostic est de 72 ans chez les hommes et de 75 ans chez les femmes.

Presque 80% des myélomes multiples sont des non-IgM MGUS et 20% sont des MGUS à chaînes légères libres. Rarement, le myélome multiple provient d'une progression d'un MGUS IgM[20]. Le risque de progression des MGUS vers un myélome multiple est variable, il dépend étroitement des facteurs de risque.

Une concentration sérique de protéines monoclonales d'au moins 1,5 g/dl, une immunoglobuline monoclonale autre que l'IgG et un rapport sérique anormal des chaînes légères libres (chaînes légères kappa/lambda) sont les principaux facteurs de risque d'évolution vers une affection maligne.

Vingt ans après le diagnostic de MGUS, le risque de malignité est de 58 % chez les patients présentant les trois facteurs de risque, de 37 % chez les patients présentant deux des facteurs de risque, de 21 % chez les patients présentant un seul facteur de risque et de 5 % chez les patients ne présentant aucun facteur de risque[20].

4.2. Facteurs de risque

a. Ethnie :

Les MGUS sont plus rares sur le continent asiatique, et l'incidence ajustée à l'âge des MGUS est globalement 2 fois supérieure chez les Africains et les Américains d'origine africaine que chez les sujets blancs [21]. Cette observation est également valable pour le myélome multiple [22].

b. Obésité :

L'obésité semble également être un facteur de risque indépendant : on retrouve en effet, en analyse multi-variée, un risque relatif de développer une MGUS de 1,8 chez les patients obèses[23].

c. Hérité et environnement :

Plusieurs observations de cas familiaux de gammopathies monoclonales ont été rapportées, avec un risque relatif de développer une MGUS de 2,6 chez les sujets apparentés au premier degré avec des patients atteints d'une MGUS ou d'un myélome multiple par rapport à la population générale. Cela semble évoquer une prédisposition génétique, mais pourrait également résulter d'une influence de l'environnement [4].

d. Exposition aux radiations ionisantes :

Un excès de myélome multiple a été observé dans une étude sur les travailleurs du nucléaire faite en France[24].

4.3. Physiopathologie

Le myélome multiple est généré sporadiquement à un taux moyen de 1 % par an à partir d'une gammopathie monoclonale pré-maligne de signification indéterminée[25]. Dans environ 40 % des cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée et de MM, on suppose

qu'un réarrangement chromosomique impliquant le locus IGH en 14q32 est l'événement déclencheur[25].

Il existe peu d'études qui analysent les effets des pesticides sur les gènes impliqués dans les cancers hématopoiétiques. Une étude in vitro de cellules mononucléaires de sang périphérique en culture exposées à de faibles concentrations de Perméthrine et de Malathion a révélé des aberrations structurelles et une augmentation des dommages à l'ADN dans les gènes IGH et KMT2, qui sont impliqués dans les étiologies des myélomes multiples, leucémies et lymphomes[26]. Le mécanisme d'induction des dommages reste méconnu et devrait être étudié en profondeur, afin d'objectiver s'il existe des sites dans le génome qui sont plus susceptibles d'être endommagés par l'exposition à ces pesticides.

Un certain nombre d'études ont suggéré que des pesticides tels que le DDT, la Cyperméthrine et la Lambda-Cyhalothrine produisent un stress oxydatif en générant des radicaux libres et en induisant une peroxydation des lipides (LPO) dans les tissus des mammifères et d'autres organismes[27].

L'excès de risque de myélome lié à l'exposition professionnelle aux pesticides est cohérent avec les effets immunotoxiques des pesticides observés chez les animaux [28] et les humains [29][30]. Il a été démontré que certains herbicides entravent la production de cytokines [31][32] et induisent une immunosuppression [33]. Des indices immunologiques sur l'étiologie du myélome sont également fournis par des études montrant un risque excessif chez les patients atteints de maladies auto-immunes et de certaines conditions associées à une stimulation antigénique chronique[29].

5. Pesticides et cancer

L'exposition professionnelle aux pesticides est une cause majeure de cancer. Plusieurs études ont rapporté des associations entre des pesticides spécifiques et le risque de certains

cancers, comme le cancer de la vessie [34], le cancer des poumons[35], le cancer du Larynx [36] et le mélanome [37].

Une association possible existait entre le développement du cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides dans les occupations agricoles [38]. Une étude sur l'incidence du cancer chez les travailleurs d'une usine de fabrication d'herbicides à base de Triazine en Louisiane a révélé un excès statistiquement significatif de cancer de la prostate chez les employés actifs de l'entreprise (à l'exclusion des employés contractuels ou inactifs de l'entreprise), par rapport à la population générale de cette région (SIR :394, 95% IC : 128 à 902)[39]. Lors de cette étude prospective, on a observé une augmentation des rapports d'incidence standardisés pour tous les cancers lymphatiques et hématopoïétiques, les LNH et les myélomes multiples dans un groupe d'hommes ayant subi une exposition "certaine" ou "probable" aux pesticides [39].

Dans la cohorte de l'Agricole Health Study (AHS), les pesticides perturbateurs endocriniens Atrazine (herbicide) et Malathion (insecticide) ont été associés au risque de cancer de la thyroïde chez les applicateurs et les conjoints, respectivement[40], [41].

6. Associations pesticides et gammopathies monoclonales :

6.1. Pesticides et MGUS

Une cohorte prospective d'un sous-groupe d'applicateurs de pesticides de l'Agricultural Health Study a permis d'évaluer le risque de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)[42]. Les échantillons de sérum de tous les sujets ont été analysés par électrophorèse sur gel d'agarose ; les échantillons présentant une bande discrète ou localisée ont été soumis à une immunofixation. Les estimations de prévalence de la MGUS ajustées à l'âge ont été comparées à la prévalence de la MGUS chez 9469 hommes du Minnesota. L'âge médian des sujets de l'étude était de 60 ans (fourchette : 30-94 ans).

Le MGUS a été détecté dans le sérum de 38 (5,6 %) des 678 participants, et la prévalence variait significativement en fonction de l'âge ($p : 0.001$, tableauV). Le taux de prévalence de la MGUS selon l'âge chez les applicateurs de pesticides âgés de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans et de 80 ans ou plus était respectivement de 2,3 %, 5,5 %, 14,0 % et 16,7 %. Aucun cas de MGUS n'a été observé chez les 123 sujets de l'étude âgés de moins de 50 ans, mais la prévalence de la MGUS était de 6,8 % (95 %, IC 5,0 %-9,3 %) chez les sujets de l'étude Agriculture Health Study âgés de 50 ans ou plus. La prévalence de la MGUS ajustée en fonction de l'âge était significativement plus élevée ($p : 0.001$) dans cette étude sur les participants de l'Agricultural Health Study par rapport au taux de 3,7 % (95 %, IC 3,3 %-4,1 %) observé chez les 9469 hommes du comté d'Olmsted.

Le ratio de prévalence ajusté selon l'âge était de 1,9 (95 %, IC : 1,3-2,7).

Tableau IV: Prévalence de la MGUS (%) chez 678 hommes de l'étude Agricultural Health Study:[42]

Age group, y	Agricultural Health Study Cohort		
	Total, n	MGUS, n	Prevalence† (95% CI)
< 50	123	0	0
50-59	214	5	2.3 (1.0-5.4)
60-69	182	10	5.5 (3.0-9.9)
70-79	129	18	14.0 (9.0-21.1)
> 80	30	5	16.7 (7.1-34.3)
Total‡	555	38	6.8 (5.0-9.3)

†Pour 100 personnes.

‡Plus de 50 ans

Cette étude a objectivé une augmentation de la prévalence des MGUS avec l'âge (tableauVI). Ils ont constaté que les personnes ayant plus de 12 ans d'éducation formelle présentaient une prévalence de la MGUS réduite de 60 %, de manière non significative, par rapport aux personnes n'ayant pas terminé leurs études secondaires (Tableau VI). Cette association n'était pas expliquée par les disparités d'âge ou toute autre variable démographique[42].

Tableau V: Risque de MGUS chez les participants masculins à l'étude sur la santé agricole, stratifié en fonction de certains facteurs démographiques et de mode de vie[42]

Factor	Total, n	MGUS, n	OR (95% CI)*
Age, y			
< 65	452	13	1.0 (ref)
66-74	141	13	3.4 (1.6-7.6)
> 75	85	12	5.6 (2.4-12.6)
Race			
White	645	36	1.0 (ref)
Nonwhite	17	1	1.3 (0.2-10.4)
Missing	16	1	1.0 (0.1-8.3)
State			
Iowa	338	18	1.0 (ref)
North Carolina	340	20	1.0 (0.5-1.9)
Education			
< 12	37	5	1.0 (ref)
12	295	21	0.7 (0.2-2.1)
> 12	320	11	0.4 (0.1-1.1)
Other/missing	26	1	0.3 (0.1-2.8)
Smoking			
Never	374	22	1.0 (ref)
Current	223	16	1.1 (0.5-2.1)
First-degree relative with cancer			
No	296	16	1.0 (ref)
Yes	360	22	1.0 (0.5-2.0)

Cette étude a également évalué l'association potentielle pour 50 pesticides spécifiques pour lesquels ils disposaient de données d'utilisation dans l'Agricultural Health Study. Chez les utilisateurs de l'insecticide chloré Dieldrine, du mélange fumigant Tétrachlorure de Carbone/Disulfure de Carbone et du fongicide Chlorthalonil, ils ont constaté un risque de prévalence du MGUS significativement accru de 5,6 fois (95 %, IC 1,9 à 16,6 fois), 3,9 fois (95 %, IC 1,5 à 10,0 fois) et 2,6 fois (95 %, IC 1,2 à 5,7 fois), respectivement[42].

Plusieurs autres insecticides, herbicides et fongicides ont été associés au MGUS, mais de façon non significative[42]. L'excès de risque de prévalence de la MGUS lié à l'utilisation de la Dieldrine et du Chlorthalonil n'a pas été atténué et est resté significatif après ajustement pour tenir compte de l'influence de l'utilisation d'autres pesticides présentant un potentiel de confusion. De même, l'excès de risque de prévalence de la MGUS lié à l'utilisation du mélange Tétrachlorure de Carbone/Disulfure de Carbone était pratiquement le même lorsque l'on tenait compte des autres pesticides.

Une grande enquête (BEEA : Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture) a été menée chez 1 638 agriculteurs masculins ≥ 50 ans dans l'Agricultural Health Study (AHS) sur le MGUS[43]. L'âge médian des participants était de 64 ans (intervalle interquartile : 58–72 ans).

La prévalence de la MGUS normalisée selon l'âge chez les participants à l'étude était de 7,7 % (95 % IC : 6,3, 9,1 %) (tableau VII). Non Ig-M MGUS prédomine dans cette étude, parmi les sujets chez qui on avait trouvé une protéine M, 81 (63 %), 17 (13 %), 23 (18 %) et 8 (6,0 %) avaient respectivement un isotype IgG, IgA, IgM et biclonal[43].

Tableau VI: Prévalence de la MGUS chez les agriculteurs masculins dans l'étude BEEA[43]

Age group (y)	BEEA Study ^a	
	MGUS/Overall	Prevalence (%) (95% CI)
50–59	23/525	4.4 (2.6, 6.2)
60–69	42/579	7.3 (5.1, 9.4)
70–79	44/424	10.4 (7.3, 13.4)
≥ 80	20/110	18.2 (10.2, 26.2)
Total ^d	129/1,638	7.7 (6.3, 9.1) ^e

Cette étude a objectivé des associations statistiquement significatives entre le MGUS global et non IgM et les jours d'utilisation de plusieurs pesticides au cours de la vie, pondérés par l'intensité. Un nombre élevé de jours d'utilisation d'Aldrine et de Dieldrine au cours de la vie, pondéré en fonction de l'intensité, était associé à la fois au MGUS global [OR = 2,42 (95 % IC :

1,29 à 4,54), $p=0,006$] et au MGUS non IgM [OR = 2,39 (95 % IC : 1,21 à 4,72), $p=0,01$] par rapport aux participants n'ayant jamais utilisé d'Aldrine ou de Dieldrine ; les associations étaient similaires pour l'utilisation d'Aldrine seule. Ils ont également observé une association positive non significative avec la MGUS non IgM pour les jours d'utilisation de Lindane au cours de la vie, pondérée par l'intensité élevée [OR = 1,92 (95% IC : 0,96 -3,83), $p=0,006$]. Une faible utilisation du Diazinon a également été associée à la MGUS [OR = 2,25 (95 % IC : 1,26-4,02)]. Des associations avec l'utilisation antérieure de Tétrachlorure de Carbone/Disulfure de Carbone [OR = 1,67 (95 % IC : 1,04-2,69)] et de Chorothalonil [OR = 1,88 (95 % IC : 1,07-3,31)] ont été également observées dans les analyses groupées[43].

Dans les analyses des cinq pesticides les plus couramment utilisés récemment par les participants à l'étude BEEA, l'utilisation récente de la Perméthrine a été associée à la fois à la MGUS globale [OR = 1,82 (95 % IC : 1,06-3,12)] et à la MGUS non IgM [OR = 2,01 (95 % IC : 1,13-3,56)] par rapport aux personnes n'ayant pas utilisé de pesticides récemment. L'association avec la Perméthrine était plus forte chez les personnes l'ayant utilisé dans le passé et récemment que chez celles n'ayant jamais utilisé la perméthrine [MGUS global : OR = 2,49 (95 % IC : 1,32-4,69) ; MGUS non IgM [OR = 2,74 (95 % IC : 1,42-5,30)] [43].

Une cohorte agricole rétrospective de la région du Calvados (Normandie, France) [44] qui comporte 775 personnes de race blanche (455 hommes et 320 femmes) qui étaient propriétaires d'une exploitation agricole, conjoints, travailleurs agricoles ou retraités vivant dans 410 exploitations agricoles sélectionnées par échantillonnage aléatoire parmi les 8000 exploitations agricoles de la région du Calvados au cours de la période 1997-2000. Le recrutement a eu lieu entre 1997 et 2000, et une enquête de suivi a été menée 10 ans plus tard (2007-2010)[44]. La MGUS a été détectée dans le sérum de 6 (2,2%) des 282 femmes et de 20 (5%) des 402 hommes (tableau VIII)[44].

Tableau VII: Prévalence de la MGUS chez les hommes dans la cohorte agricole française[44]

Age group	French agricultural cohort		
	Total, n	SPE + sclFE %	SPE Only %
<40	93	1.1	1.1
40-49	136	5.1	2.9
50-59	108	5.6	3.7
60-69	50	10.0	6.0
70-79	13	7.7	0.0
>80	2	0.0	0.0
Total (\geq 50 years)	173	6.9	4.0
Total	402	5.0	3.0

SPE:Serum Protein Electrophoresis; sclFE:Screening ImmunoFixation Electrophoresis;

À la date de la première détection du MGUS, 11 hommes étaient des propriétaires agricoles actifs et 7 étaient des retraités. Les deux autres étaient actifs mais ne travaillaient plus dans l'agriculture. En ce qui concerne l'utilisation de pesticides, sept des 20 hommes atteints de MGUS étaient des utilisateurs actuels (y compris celui qui a développé un myélome multiple), huit étaient d'anciens utilisateurs et cinq n'avaient jamais utilisé de pesticides. En utilisant une régression logistique ajustée sur l'âge, cette étude n'avait pas trouvé d'association statistiquement significative entre les activités agricoles ou l'utilisation de pesticides et le statut MGUS, mais sa puissance statistique était limitée. Les six femmes atteintes de MGUS étaient principalement impliquées dans l'élevage de bétail et n'avaient jamais utilisé de pesticides sur les cultures[44].

Le taux de protéine monoclonale variait de 1 à 5 g/l au moment de la première détection de la MGUS. Pour 8 cas de MGUS, les échantillons d'urine ont été testés par immunofixation et se sont révélés négatifs. La répartition des isotypes de l'immunoglobuline monoclonale était similaire à celle rapportée dans d'autres études (IgG : 65 % ; IgA : 11,5 % ; IgM : 23 % ; kappa : 57 % ; lambda : 43 %). 2 hommes présentaient des IgG/IgM biclonaux. Un rapport anormal des chaînes légères libres a été trouvé chez deux femmes (excès de kappa) et chez un homme (excès de lambda) (Tableau IX)[44].

Tableau VIII: Caractéristiques des cas de MGUS dans la cohorte agricole française[44]

	Case ID number	Age		M-protein concentration (g/L)		M-protein	Free Light Chain Ratio (κ/λ) ^a	
		E	F	E	F		E	F
<i>Men</i>	A639	40	–	4	NA ^c	IgG λ	–	–
	A273	46	57	4 and 1.3	NA ^b	IgG κ and IgM λ	0.7	–
	A057	63	–	2	NA ^c	IgG λ	–	–
	A149	60	71	3	15	IgG κ	–	–
	A582	47	55	2.5	6	IgG κ	–	0.9
	A228	44	56	4	6	IgG λ	–	1.5
	A063	52	62	1	1	IgG λ	0.1	0.03
	A276	47	57	ND	3	IgA λ	–	1.1
	A536	25	35	ND	2	IgA κ	–	1.5
	A338	47	57	UM	UM	IgM λ	–	0.9
	A286	52	61	UM	UM	IgG λ	–	0.6
	A562	51	61	ND	UM	IgM κ	–	1.3
	A066	59	70	ND	UM	IgM κ	–	–
	A275	57	68	ND	UM	IgG κ	–	–
	A343	56	65	ND	UM	IgG κ and IgM κ	–	–
	A608	49	59	ND	UM	IgG κ	–	1.1
	A674	42	51	ND	UM	IgG λ	–	0.8
	A611	42	50	ND	UM	IgM κ	–	0.7
	A657	40	49	NA	UM	IgG κ	–	1.1
	A374	46	56	UM	NA ^b	IgG λ	0.5	–

Abréviations :

E: recrutement; **F:** suivi ; **ND:** non détectable; **NA:**échantillon non disponible; **IU :** Iso type indéterminé; **UM:** non mesurable (<1g/l).

a : Intervalle de référence du rapport de la chaîne légère libre : 0,3–1,6 ; les intervalles normaux de la chaîne libre–kappa et de la chaîne libre–lambda sont respectivement de 3,3–19,4 mg/l et de 5,7–26,3 mg/l.

b : Suivi, mais pas de prélèvement sanguin..

c : Décédé avant le suivi.

d : Décédé au moment du suivi..

e : refus de participé

Parmi les huit individus (6 hommes) qui avaient une immunoglobuline monoclonale à la fois lors de l'inscription et du suivi, trois hommes ont présenté une augmentation de leur taux sérique d'immunoglobuline entre les deux périodes. Deux hommes de la cohorte ont développé un myélome multiple depuis leur inscription. L'un d'entre eux n'avait pas de la MGUS lors de l'inscription, il a refusé d'être suivi et a été diagnostiqué de myélome multiple 11 ans après l'inscription. L'autre (A639) avait 40 ans au moment de l'inscription et présentait un MGUS (IgG :4 g/L) ; il a développé un myélome multiple 7 ans plus tard et est décédé avant le suivi. Tous les individus négatifs au cours de la période de suivi étaient déjà négatifs au moment de l'inscription, ce qui confirme l'absence de MGUS transitoire détectable[44].

Afin d'étudier la relation entre le MGUS et l'exposition à l'agent orange, y compris son contaminant, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), chez les vétérans du Vietnam une cohorte prospective a été menée en 2013 et 2014, qui a recherché la présence de MGUS dans

des échantillons de sérum collectés et conservés en 2002 par l'Air Force Health Study (AFHS). Les données d'exposition pertinentes recueillies par l'AFHS ont également été utilisées. L'AFHS comprenait d'anciens membres de l'US Air Force ayant participé à l'opération Ranch Hand (vétérans de l'opération Ranch Hand) et d'autres membres de l'US Air Force ayant eu des fonctions similaires en Asie du Sud-Est au cours de la même période (1962 à 1971) mais n'ayant pas participé à des missions de pulvérisation d'herbicides (vétérans de comparaison). L'agent orange a été utilisé par le personnel de l'US Air Force qui a effectué des missions de pulvérisation aérienne d'herbicides (opération Ranch Hand) au Vietnam de 1962 à 1971[45]. Ils ont inclus 479 anciens combattants de l'opération Ranch Hand et 479 anciens combattants témoins qui ont participé à l'examen de suivi de 2002 de l'AFHS[45].

La prévalence globale brute du MGUS était de 7,1 % (34 sur 479) chez les vétérans du programme Ranch Hand et de 3,1 % (15 sur 479) chez les vétérans du groupe témoin (Tableau X). Après ajustement pour tenir compte de l'âge, de la race, de l'IMC en 2002 et de la variation de l'IMC entre 2002 et le moment de la prise de sang, le risque de MGUS était donc 2,4 fois plus élevé chez les anciens combattants du Ranch Hand que chez les anciens combattants de l'étude comparative (OR ajusté : 2,37 ; 95 %, IC :1,27-4,44 ; P= 0,007). Le risque de MGUS était significativement plus élevé chez les vétérans âgés de moins de 70 ans (OR : 3,4 ; 95 %,IC :1,46-8,13 ; p= 0,004), alors qu'aucune augmentation significative du risque n'a été observée chez les personnes âgées de 70 ans ou plus (OR : 1,4 ; 95 %, IC :0,55-3,63 ; p= 0,63)[45].

Tableau IX: Prévalence de la MGUS globale selon l'âge chez les vétérans de l'opération Ranch Hand et les vétérans de comparaison[45]

Age Range, y	Ranch Hand Veterans		Comparison Veterans	
	No./Total No.	MGUS and LC-MGUS Prevalence, ^a % (95% CI)	No./Total No.	MGUS and LC-MGUS Prevalence, ^a % (95% CI)
55-59	5/143	3.5 (1.1-8.0)	0/144	0
60-69	18/211	8.5 (5.1-13.2)	7/210	3.3 (1.4-6.8)
≥70	11/125	8.8 (4.5-15.2)	8/125	6.4 (2.8-12.2)
All	34/479	7.1 (5.0-9.8)	15/479	3.1 (1.8-5.1)

Abbreviations: LC, light chain; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance. ^a P= .008 by Fisher exact test for the null hypothesis that there is no association between cohort status and overall MGUS.

Les isotypes de chaîne lourde les plus fréquents parmi les cas de MGUS étaient les IgG et les IgM, suivis des IgA, tant chez les vétérans du programme Ranch Hand que chez les vétérans

de comparaison (Tableau XI). Les vétérans du Ranch Hand présentaient une concentration en protéine M légèrement plus élevée ($p = 0,19$) (médiane, 0,48 g/dL ; intervalle interquartile [IQR] : 0,32–0,76) que les vétérans de comparaison (médiane, 0,35 g/dL ; (IQR : 0,20–0,47)). La prévalence de la MGUS à chaîne lourde et de la MGUS-LC était de 4,8 % et 2,3% (7,1 % pour l'ensemble de la MGUS) chez les anciens combattants du Ranch Hand, et de 2,3 % et 0,8% (3,1 % pour l'ensemble de la MGUS) chez les anciens combattants du groupe de comparaison (Tableau XI). Dans une analyse de sous-groupe, le risque de MGUS à chaîne lourde est resté significatif dans la cohorte Ranch Hand par rapport à la cohorte de comparaison (OR ajusté : 2,2 ; 95 %, IC : 1,06–4,55 ; $P = 0,04$)[45].

Tableau X: Caractéristiques du MGUS chez les anciens combattants de l'opération Ranch Hand et les anciens combattants de comparaison[45]

Characteristic of MGUS	Cohort	
	Ranch Hand (n = 479)	Comparison (n = 479)
MGUS, No. (prevalence %)		
Overall MGUS ^a	34 (7.1)	15 (3.1)
Heavy chain MGUS	23 (4.8)	11 (2.3)
IgG	12 (2.5)	8 (1.7)
IgA	3 (0.6)	1 (0.2)
IgM	6 (1.3)	2 (0.4)
Biclonal ^b	2 (0.4)	0
LC-MGUS	11 (2.3)	4 (0.8)
Concentration, median (IQR)		
M-protein, g/dL ^c	0.48 (0.32-0.76)	0.35 (0.20-0.47)
Free-κ light chain, mg/L ^d	24.3 (11.5-50.6)	17.1 (13.9-20.6)
Free-λ light chain, mg/L ^d	27.0 (14.6-208.0)	18.4 (13.3-37.9)
dFLC, mg/L ^d	37.5 (11.3-191.7)	4.3 (0.31-24.4)
FLC ratio, median (IQR) ^d	1.28 (0.14-2.02)	0.98 (0.60-1.35)

Abréviations :

dFLC: différence entre les chaînes légères libres impliquées et non impliquées; FLC: chaînes légères libres ; IQR: intervalle interquartile; LC: chaînes légères ;

a: Comprend le MGUS à chaîne lourde et le MGUS à chaînes légères .

b: Un ancien combattant présentait deux bandes d'IgG distinctes, et l'autre une bande d'IgG et une bande d'IgA..

c: Sur la base des 21 vétérans de l'opération Ranch Hand et des 10 vétérans de comparaison dont la concentration en protéines M a pu être quantifiée.

d: Basé sur les 11 vétérans de l'opération Ranch Hand et les 4 vétérans de comparaison qui ont eu une MGUS à chaînes légères

6.2. Pesticides et myélome multiple

L'agriculture a été constamment associée à un risque accru de MM depuis 1970, lorsque Milham (1970)[46] a signalé un nombre plus élevé que prévu de décès dus au myélome multiple chez les agriculteurs américains. Khuder et Mutgi (1997) ont publié une méta-analyse sur l'association de la profession d'agriculteur et le myélome multiple et ont évalué 32 études cas témoins et de cohorte réalisées entre 1981 et 1996 [47]. Une méta-analyse à effets aléatoires incluant toutes les études a donné une estimation du risque relatif égal à 1,23, avec un intervalle de confiance à 95% de 1,14–1,32. L'estimateur du risque relatif obtenu à partir d'une méta-analyse restreinte aux agricultrices était de 1,23 (95%, IC : 1,17–1,29). Une troisième méta-analyse restreinte aux études sur les agriculteurs résidant dans le centre des États-Unis a donné lieu à un estimateur du risque relatif égal à 1,38 (95%, IC : 1,27–1,51)[47].

Dans la cohorte Agriculture et Cancer (AGRICAN)[48], on avait évalué les associations entre le myélome multiple et les activités des agriculteurs, avec une attention particulière à l'exposition aux pesticides. Les analyses ont porté sur 1 55 192 participants, dont 269 myélomes multiples incidents identifiés par les registres du cancer entre l'inscription (2005–2007) et 2013. Le risque de myélome multiple était accru chez les agriculteurs ayant commencé à utiliser des pesticides sur les cultures dans les années 1960, en particulier chez ceux appliquant des pesticides sur le maïs (≥ 20 ans : HR 1,73, IC 95 % 1,08–2,78, $p < 0,01$) et utilisant des insecticides sur les animaux (HR : 1,48, IC 95 % 1,11–1,98), en particulier chez les éleveurs de chevaux (≥ 10 ans : HR : 2,77, IC 95 % 1,22–6,27, $p = 0,01$) [48].

D'autres études ont évalué le risque de myélome multiple en fonction d'informations détaillées sur l'agriculture (types d'agriculture, durée, périodes d'exposition, exposition directe et secondaire aux pesticides), et elles se sont souvent basées sur un nombre limité de cas exposés. Les résultats de certaines études cas-témoins sur la culture du maïs et du blé/de l'orge ont rapporté un risque accru de myélome multiple chez les agriculteurs en Nouvelle-Zélande (OR : 2,0 ; 95% CI : 0,6–6,0) (5 cas)[49], chez les céréaliers en Italie (OR : 1,2, 95 % IC : 0,5–2,7) (20

cas) [50] et chez les céréaliers (OR: 2,2 ; 95 % IC :1,0-5,2) (11 cas) et les producteurs de maïs en France (OR :2,7, 95 % IC :1,0-7,2)(7 cas) [51].

Une étude cas-témoins basée sur la population, menée dans trois régions des États-Unis, a examiné la relation entre la profession, le fait de vivre ou de travailler dans une ferme, l'exposition aux pesticides et le risque de myélome multiple[8]. Cette étude a inclus 573 personnes chez qui un myélome avait été diagnostiqué récemment et 2131 témoins. Les agriculteurs et les ouvriers agricoles avaient des rapports de côtes (OR) de 1,9 (95 % IC :0,8-4,6) et 1,4 (95 % IC :0,8-2,3), respectivement. Un OR de 1,7 (95 % IC : 1,0-2,7) a été observé pour les résidents ou les travailleurs des élevages ovins, alors qu'aucun risque accru n'a été constaté pour les résidents ou les travailleurs des élevages bovins, porcins ou de poulets. Une augmentation modeste du risque a été observée pour les pesticides (OR 1,3, 95 % IC :0,9-1,8), chez les participants ayant une exposition professionnelle modérée ou élevée aux pesticides, l'OR était de 1, et chez ceux ayant une exposition professionnelle modérée ou élevée aux pesticides, l'OR était de 1,25 (95 % IC : 0,89-1,75)[8].

Une revue systématique des études cas-témoin sur le myélome multiple publiées entre 1970 et octobre 2007 a objectivé que les expositions au DDT, aux Chlorophénols et aux acides Phénoxyacétiques ont été associées à un risque excessif de myélome multiple [52].

Cette revue systématique a déterminé l'odds ratio et l'intervalle de confiance de 21 études cas-témoins (Figure 18). L'analyse des données des études cas-témoins confirme l'association entre l'agriculture et le MM (OR :1,39 ; 95% IC :1,18-1,65). L'association n'est pas forte mais elle est très cohérente sur de nombreuses années dans plusieurs pays différents. Ce modèle présentait une hétérogénéité significative ($p = 0,002$). L'hétérogénéité a persisté lors de l'analyse des études européennes par rapport aux études du reste du monde, et au sein de l'Europe, des pays scandinaves par rapport aux pays non scandinaves, et des études réalisées avant et après 1999[52].

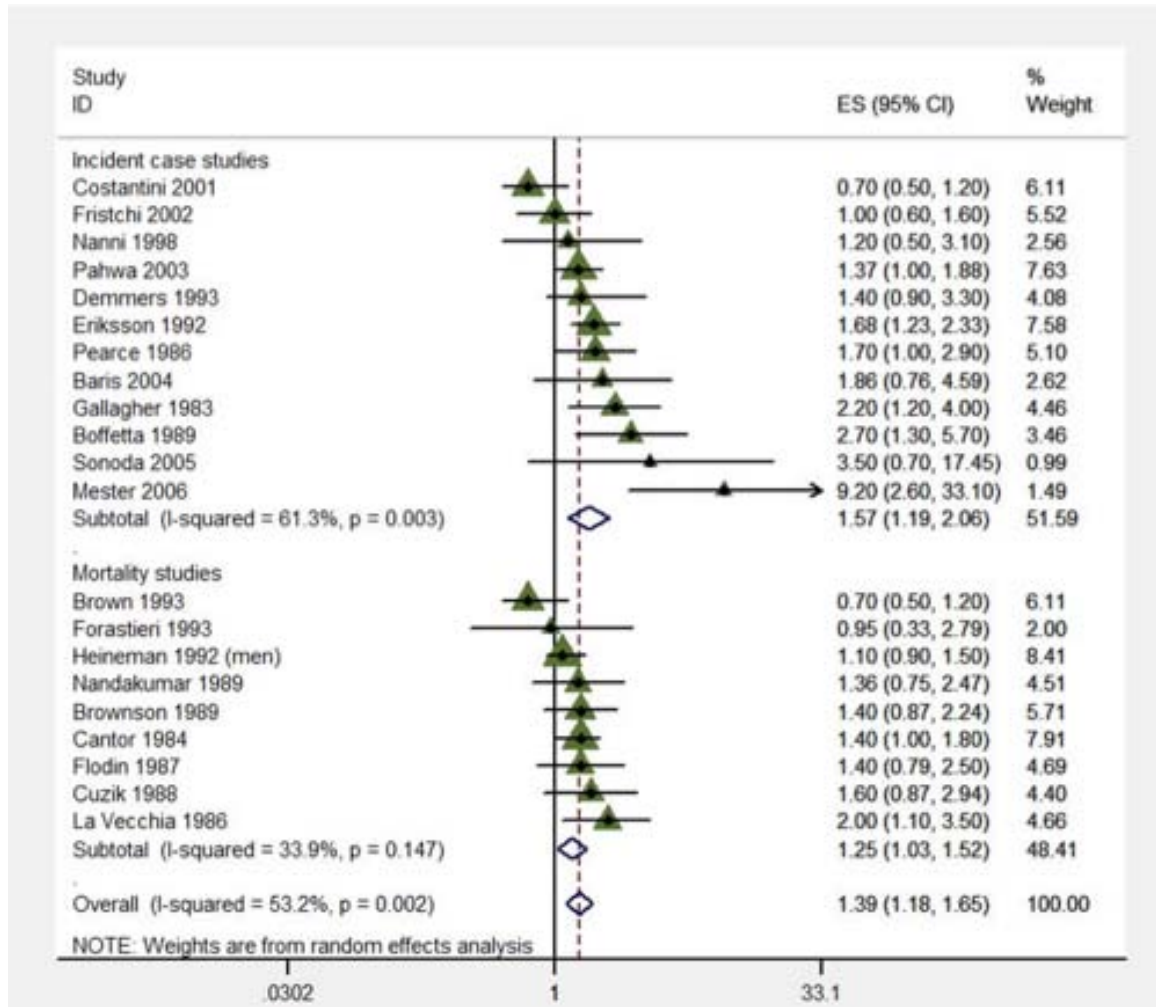


Figure 18: OR individuel et groupé pour l'agriculture et le myélome multiple à partir d'études cas-témoins publiées.

Une étude sur les facteurs de risque présumés du myélome multiple dans une région de Suède où l'incidence est élevée, a objectivé que parmi les professions, seuls les agriculteurs présentaient un risque accru de myélome, tandis que les électriciens semblaient avoir une association négative avec la maladie[9]. L'exposition à plusieurs pesticides a entraîné une augmentation significative du risque, qui s'est encore accrue lorsque seuls les herbicides Phénoxyacétiques ont été pris en considération. L'exposition au Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) a également entraîné une augmentation du risque de myélome. En revanche, l'exposition

aux Chlorophénols, à la Créosote, à l'Arsenic ou à l'enherbement mensuel n'a pas entraîné d'augmentation du risque (tableauXII)[9].

Tableau XI: Le calcul de la relation dose-réponse pour les facteurs d'exposition avec des informations fiables sur la durée d'exposition et les risques statistiquement significatifs dans une analyse univarié[9]

Exposure factor	Duration of exposure		
	≤5 (RR (90% CI))	6-20 (RR (90% CI))	≥21 (RR (90% CI))
Phenoxyacetic acids	3.00 (0.78-11.49)	2.00 (0.63-6.40)	2.00 (0.73-5.48)
Organic solvents (work)	0.37 (0.09- 1.48)	0.59 (0.28-1.25)	0.37 (0.18-0.74)
Asbestos	0.10 (0.02- 0.66)	0.21 (0.06-0.66)	0.58 (0.26-1.31)
DDT	1.08 (0.41- 2.81)	1.54 (0.86-2.77)	1.61 (0.63-4.12)
Cattle	1.69 (0.68- 4.20)	1.30 (0.83-2.05)	1.85 (1.33-2.57)
Horses	1.87 (0.63- 5.53)	1.17 (0.73-1.86)	1.86 (1.33-2.59)
Hogs	2.10 (0.65- 6.75)	0.97 (0.60-1.54)	1.56 (1.12-2.19)
Sheep	1.39 (0.55- 3.54)	1.22 (0.63-2.38)	2.13 (1.30-3.94)
Goats	—	1.00 (0.34-2.59)	3.20 (1.38-7.43)

Une autre étude cas-témoins appariée, basée sur la population, a été menée auprès d'hommes résidant dans six provinces canadiennes (Québec, Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Alberta et Colombie-Britannique)[10]. Des données ont été recueillies sur 342 cas de myélome multiple et 1506 témoins appariés selon l'âge et la province de résidence[10].

L'herbicide Mecoprop a été associé à un risque significativement accru de MM [OR=1,89, 95%, IC :1,15-3,12]. Le risque de MM n'était pas associé de manière significative à l'exposition aux principales classes d'herbicides (Tableau XIII), à savoir les Phénoxyherbicides [OR=1,32, 95% IC : 0,97-1,80] et le Dicamba [OR=1,33, 95% IC :0,98-1,80][10]. Le Carbamate, le Carbaryl et le Lindane ont été associés à un risque accru avec un OR de 1,90, 2,43 et 2,13 respectivement, tandis que d'autres agents, dont le DDT [OR =1,58 (95 % IC : 0,93-2,67)], n'étaient pas significativement associés au risque de MM (TableauXIV). À l'exception du Captan (un fongicide individuel) [OR =3,1, 95% IC : 1,45-6,69], aucun des fongicides et/ou des fumigants n'ont été associés de façon significative au risque de MM (tableau XV). Les analyses visant à déterminer si ces associations variaient en fonction de la fréquence d'exposition ont révélé que, pour le Carbaryl, l'OR a été le plus élevé avec plus de deux jours d'utilisation par an [OR=3,26, 95% IC :1,25-8,48][10].

Tableau XII: Herbicides : Fréquence d'exposition aux herbicides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants)[10]

Major chemical classes	MM <i>n</i> = 342		Controls <i>n</i> = 1506		OR _{adj} ^a (95% CI)
	<i>n</i> exposed	% exposed	<i>n</i> exposed	% exposed	
Phenoxyherbicides, exposed	87	25.6	321	21.2	1.32 (0.97, 1.80)
Individual phenoxyherbicides					
2,4-D	80	23.4	293	19.5	1.28 (0.93, 1.76)
Mecoprop	27	7.9	81	5.4	1.89 (1.15, 3.12)
MCPA	8	2.3	46	3.1	0.68 (0.30, 1.53)
Diclofopmethyl	8	2.3	25	1.7	1.49 (0.60, 3.72)
Phosphonic acid, exposed	37	11.0	147	9.8	1.27 (0.82, 1.95)
Individual phosphonic herbicides					
Glyphosate (Round-up)	32	9.4	133	8.8	1.22 (0.77, 1.93)
Thiocarbamates, exposed	13	4.0	49	3.3	1.23 (0.61, 2.50)
Individual thiocarbamate herbicides					
Diallate	8	2.3	29	1.9	1.37 (0.59, 3.35)
Phenols: Bromoxynil, exposed	11	3.2	48	3.2	1.03 (0.48, 2.20)
Dicamba, exposed	38	11.1	131	8.7	1.33 (0.98, 1.80)
Individual dicamba herbicides					
Dicamba (Banvel or Target)	14	4.1	50	3.3	1.24 (0.64, 2.42)
Dinitroaniline, exposed	7	2.1	31	2.1	0.98 (0.39, 2.54)
Individual dinitroaniline herbicides					
Trifluralin	7	2.1	31	2.1	0.98 (0.39, 2.45)

Tableau XIII: Insecticides : Fréquence d'exposition aux insecticides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants)[10]

Major chemical classes	MM <i>n</i> = 342		Controls <i>n</i> = 1506		OR _{adj} ^a (95% CI)
	<i>n</i> exposed	% exposed	<i>n</i> exposed	% exposed	
Carbamates, exposed	25	7.3	60	4.0	1.90 (1.11, 3.27)
Individual carbamate insecticides					
Carbaryl	21	6.1	34	2.3	2.43 (1.31, 4.49)
Carbofuran	3	0.9	18	1.2	0.79 (0.21, 2.99)
Methomyl	3	0.9	13	0.9	1.42 (0.35, 5.78)
Organochlorine, (1) exposed	33	9.7	125	8.3	1.23 (0.79, 1.91)
Individual organochlorine (1) insecticides					
Chlordane	25	7.3	105	7.0	1.18 (0.72, 1.93)
Lindane	12	3.5	23	1.5	2.13 (0.96, 4.74)
Aldrin	2	0.6	6	0.4	0.82 (0.15, 4.41)
Organochlorine (2) diphenylchlorides, exposed	52	15.2	233	15.5	1.05 (0.73, 1.51)
Individual organochlorine (2) diphenylchlorides					
Methoxychlor	43	12.6	201	13.4	1.13 (0.76, 1.67)
DDT	25	7.3	59	3.9	1.58 (0.93, 2.67)
Organophosphorus, exposed	42	12.3	159	10.6	1.05 (0.70, 1.57)
Individual organophosphorus insecticides					
Malathion	32	9.4	127	8.4	0.97 (0.62, 1.53)
Dimethoate	9	2.6	50	3.3	0.68 (0.32, 1.46)
Diazinon	9	2.6	28	1.9	1.33 (0.59, 3.01)

Tableau XIV: Fongicides et fumigeant : Fréquence d'exposition aux fongicides classés en grandes classes chimiques et en composés individuels (signalée par 1 % ou plus des répondants)[10]

Major chemical classes	MM <i>n</i> = 342		Controls <i>n</i> = 1506		OR _{adj} ^a (95% CI)
	<i>n</i> exposed	% exposed	<i>n</i> exposed	% exposed	
Fungicides					
Amide, exposed	20	5.9	58	3.9	1.68 (0.93, 3.04)
Individual amide fungicides					
Captan	14	4.1	24	1.6	3.11 (1.45, 6.69)
Vitavax	8	2.3	39	2.6	0.98 (0.42, 2.30)
Aldehyde, exposed	12	3.5	25	1.7	1.39 (0.62, 3.11)
Individual aldehyde fungicides					
Formaldehyde	12	3.5	25	1.7	1.39 (0.62, 3.11)
Mercury Containing, exposed	17	5.0	48	3.2	1.02 (0.54, 1.91)
Mercury-containing fungicides					
Mercury dust (<i>n</i> exposed)	17	5.0	39	2.6	1.22 (0.64, 2.34)
Mercury liquid (<i>n</i> exposed)	6	1.8	22	1.5	1.00 (0.39, 2.60)
Sulphur Compounds	6	1.8	21	1.4	1.39 (0.51, 3.78)
Fumigants					
Carbon tetrachloride	8	2.3	18	1.2	1.96 (0.79, 4.88)
Malathion	6	1.8	23	1.5	1.16 (0.44, 3.11)

Trois études cas-témoins menées aux États-Unis et au Canada ont été regroupées pour créer le North American Pooled Project (NAPP) afin d'étudier les associations entre l'utilisation de pesticides et le risque de cancer hématologique[11]. Cette analyse a utilisé les données de 547 cas de MM et de 2 700 témoins. Un risque accru de MM a été observé pour l'utilisation antérieure de Carbaryl (OR= 2,02, 95 % IC : 1,28-3,21), de Captane (OR= 1,98, 95 % IC : 1,04-3,77) et de DDT (OR= 1,44, 95 % IC : 1,05-1,97). En utilisant le sous-ensemble canadien des données du NAPP, ils ont observé une augmentation de plus de trois fois du risque de MM (OR 3,18, 95 % IC : 1,40-7,23) pour 10 jours de vie cumulée d'utilisation de Carbaryl. L'association a été atténuée mais reste significative pour >10 jours de vie cumulés d'utilisation de Carbaryl (OR= 2,44 ; 95 % IC : 1,05-5,64 ; p=0,01). Pour le Captane, une exposition de 17,5 jours de vie cumulés était également associée à une augmentation du risque de plus de trois fois (OR = 3,52, 95 % IC : 1,32-9,34), mais cette association a été atténuée dans la catégorie d'exposition la plus élevée de >17,5 jours de vie cumulés (OR = 2,29, 95 % IC : 0,81-6,43 ; p= 0,01). Une tendance à la

hausse ($p = 0,04$) a été observée pour les jours de vie cumulés de l'utilisation du DDT (jours de vie cumulé >22 ; OR = 1,92, 95 % IC : 0,95-3,88)[11].

Une revue systématique et une méta-analyse des études épidémiologiques sur l'association entre l'exposition professionnelle au Glyphosate et le risque de lymphome non hodgkinien (LNH) et de myélome multiple (MM), qui concerne 18 publications pertinentes, desquelles on a extrait les résultats de sept études non chevauchantes sur le LNH et trois sur le MM[53].

Le Glyphosate est un herbicide non sélectif et un dessiccateur de cultures couramment utilisé dans le monde entier par les applicateurs professionnels et les consommateurs[53].

Les résultats de la méta-analyse sur le risque de MM, basée sur trois études, sont rapportés dans la figure 19 ; le méta-RR était de 1,04 (95 % IC/ 0,67-1,41 ; $p = 0,21$; $I^2 = 16\%$). La méta-analyse MM cumulative suggère que le RR cumulé le plus élevé n'a jamais été associé à une signification statistique et le RR cumulé des études menées entre 1993 et 2019 a varié de 1,04 à 1,87 sans qu'il y ait une tendance claire dans le temps dans le RR résumé[53].

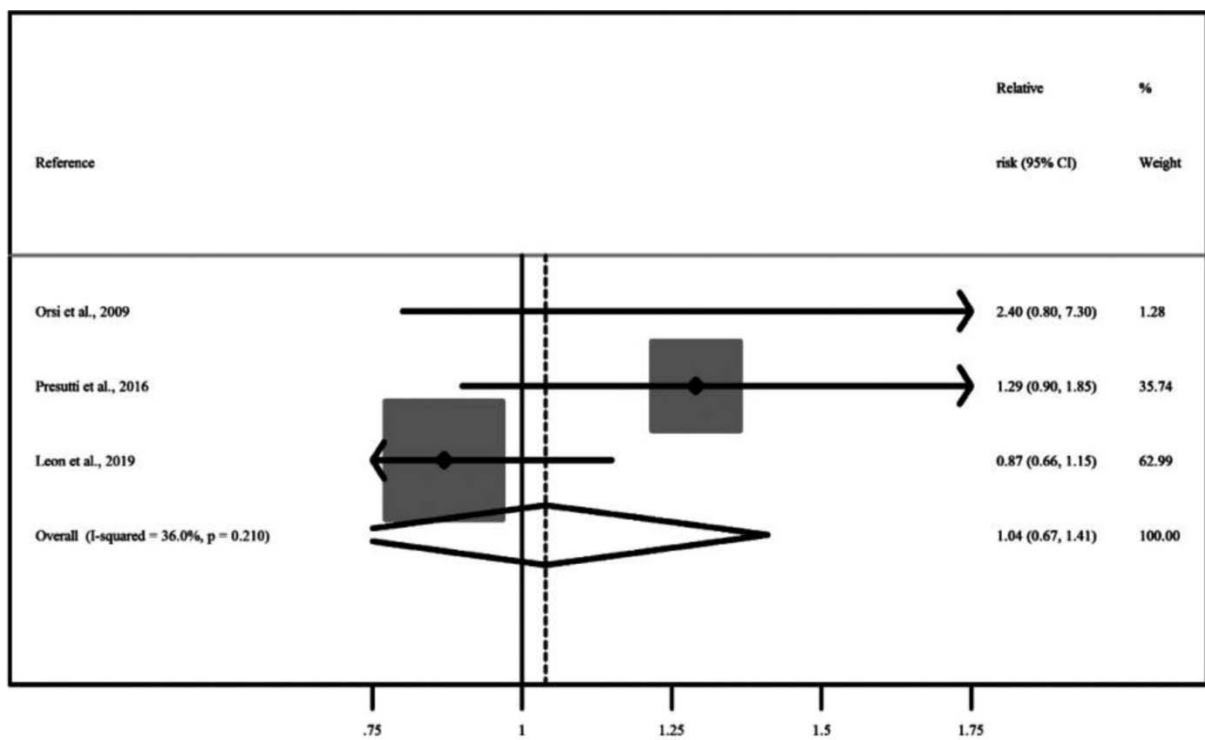


Figure 19: Méta-analyse des études sur l'exposition au glyphosate et le risque de MM[53]

L'Atrazine est le pesticide agricole le plus utilisé pour la production végétale aux États-Unis. Des études animales et humaines ont suggéré que l'Atrazine est probablement cancérigène, mais les résultats sont mitigés. Une étude de cohorte prospective d'applicateurs de pesticides agréés en Iowa et en Caroline du Nord avait évalué l'incidence du cancer chez les applicateurs de pesticides exposés à l'Atrazine parmi les 53 943 participants à l'Agricultural Health Study[54]. Des risques élevés ont été suggérés pour le myélome multiple à la fois pour l'analyse utilisant les jours d'exposition à vie et pour l'analyse utilisant les jours d'exposition à vie pondérés par l'intensité (quartile le plus élevé : RR= 1,60, 95% IC=0,37 -7,01, p :0,41 ; quartile le plus élevé : RR= 2.17, 95% IC = 0.45-10.2, p :0.21) (TableauXVI). Cependant, le nombre d'applicateurs atteints de de myélome multiple (n=23) était faible, les estimations des RR n'étaient pas statistiquement significatives et il n'y avait aucune indication d'une tendance linéaire dose-réponse[54].

Tableau XV: Rapports de taux (RR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) pour le MM en fonction des jours d'exposition au cours de la vie et des jours d'exposition à l'atrazine pondérés en fonction de l'intensité chez les applicateurs de la cohorte de l'Agriculture[54]

Cancer site	Exposure days (quartiles)‡	Exposure to atrazine					
		N§	RR _{LD} (95% CI)	P _{trend} ¶	N§	RR _{IWLD} (95% CI)#	P _{trend} ¶
Multiple myeloma		23			23		
	1-20	7	1.00 (referent)		6	1.00 (referent)	
	21-56	4	0.57 (0.10 to 3.13)		2	0.71 (0.12 to 4.30)	
	57-178.5	5	1.19 (0.31 to 4.65)		7	1.85 (0.42 to 8.24)	
	>178.5	7	1.60 (0.37 to 7.01)	.41	8	2.17 (0.45 to 10.32)	.21

† : Nombre total de personnes exposées à l'atrazine 36 513

‡ : Quartiles des jours d'exposition à vie. Les unités pour les jours d'exposition à vie pondérés en fonction de l'intensité ne sont pas affichées dans ce tableau car elles n'ont pas de valeur intrinsèque

§ : Nombre de patients atteints d'un cancer spécifique exposés à l'atrazine (total et pour chaque quartile d'exposition)

RR_{LD} : rapport de taux des jours d'exposition à vie (c'est-à-dire années d'utilisation nombre de jours d'utilisation par an)

¶ : P value étaient bilatérales

RR_{IWLD} : rapport de taux des jours d'exposition à vie pondérés en fonction de l'intensité (c'est-à-dire années d'utilisation*nombre de jours d'utilisation par an *index d'intensité)

La Perméthrine est un insecticide pyréthroïde synthétique largement utilisé dans l'agriculture, dans la santé publique et dans de nombreux foyers et jardins américains.

Une autre étude cohorte prospective évaluant l'incidence du cancer chez les applicateurs de pesticides exposés à la Perméthrine dans le cadre de l'Agricultural Health Study (AHS), a inclus 49 093 applicateurs de pesticides[55]. La durée moyenne de suivi depuis l'inscription des applicateurs dans la cohorte était de 9,14 ans. Ils ont objectivé des risques élevés et statistiquement significatifs de myélome multiple dans les tertiles les plus élevés des jours d'exposition à vie (RR = 5,72 ; 95% IC= 2,76–11,87) et des jours d'exposition à vie pondérés par l'intensité (RR = 5,01 ; 95% IC= 2,41–10,42), par rapport aux applicateurs déclarant n'avoir jamais utilisé de Perméthrine (TableauXVII) ; ces résultats sont basés sur seulement 15 cas exposés. Ces résultats étaient similaires pour une variété d'autres mesures d'exposition, de catégories d'exposition et de groupes de référence[55].

Tableau XVI: Rapports de taux et IC 95% pour MM liés à l'exposition à la perméthrine, en comparant chaque tertile d'exposition avec les applicateurs non exposés[55]

Cancer (ICD-O-2 code)	Tertile ^b	Lifetime exposure-days			Intensity-weighted lifetime exposure-days		
		No.	RR (95% CI)	p-Trend	No.	RR (95% CI)	p-Trend
Multiple myeloma (code 203)	0	29	1.00 (referent)		29	1.00 (referent)	
	1	3	1.21 (0.37–3.99)		2	0.92 (0.22–3.85)	
	2	2	1.02 (0.24–4.31)		3	1.55 (0.47–5.12)	
	3	10	5.72 (2.76–11.87)	< 0.01	10	5.01 (2.41–10.42)	< 0.01

b : Tertiles de jours de vie : 0 : jamais exposé ; 1 : ≤ 8,75 ; 2, 8,74–50,75 ; 3 : > 50,75 ; tertiles de jours de vie pondérés par l'intensité : 0 : jamais exposé ; 1 : < 59,5 ; 2 : 59,5–220,5 ; 3 : ≥ 220,5.

II. Discussion des résultats

1. Gammopathie monoclonale et classes d'âges

Dans notre étude la prévalence générale de tous les groupes d'âges des MGUSa été de 2,1%, et une prévalence de 4,29% chez les sujets d'âge entre 40 et 50 ans, et 4,25% chez ceux d'âges entre 50 et 60 ans. des études ont été en accord avec nos résultats, la cohorte de l'Agricultural Health Study a objectivé une prévalence de 5,6%, avec un taux de 2,3% chez les sujets âgés entre 50 et 60 ans, un taux qui correspond presque la moitié de celui observé dans notre étude, aucun cas de la MGUS n'a été détecté chez les sujets âgés de moins de 50ans dans

l'AHS [42] d'autres études ont retrouvés des résultats différents, L'enquête BEEA qui ne concernait que des agriculteurs masculins ≥ 50 ans, avait objectivé une prévalence de la MGUS de 7,7 % (95 % IC : 6,3–9,1 %), avec une prévalence de 4,4 % chez les 50–59 ans [43], un taux presque similaire à celui observé dans notre étude concernant cette tranche d'âge (Tableau XVIII).

La prévalence des MGUS chez les vétérans du programme Ranch Handa été de 7,1%, mais cette étude ne comportait que des vétérans âgés de plus de 55 ans, et la prévalence chez les sujets entre 55 et 59 ans a été de 3,5%[45], un taux plus bas que celui observé dans notre étude.

Tableau XVII: comparaison des taux de prévalence dans notre étude aux études internationales

	Notre étude (n=239)	Cohorte AHS (n= 678)	BEEA (n=1638)	Ranch Hand (n= 479)	Cohorte française (n = 402)
< 40 ans	0	0	–	–	1,1 %
40–50 ans	4,29%	0	–	–	5,1 %
50–60 ans	4,25%	2,3%	4,4 %	3,5 %	5,6 %
60–70	0	5,5 %	7,3 %	8,5 %	10 %
70–80	–	14 %	10,4 %	8,8 %	7,7 %
>80	–	16,7 %	18,2 %		0

AHS : Agricole Health Study

BEEA: Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture

2. Gammopathie monoclonale et niveau d'étude

Dans notre étude, nous avons observé que la totalité des patients des MGUS ont été des analphabètes. En effet, peu de travaux ont étudié l'association entre le niveau d'éducation et le risque de développement des MGUS, la cohorte de l'AHS avait stratifié ce risque, et a constaté que les personnes ayant plus de 12 ans d'éducation formelle présentaient une prévalence de la MGUS réduite de façon non significative, par rapport aux personnes qui n'avaient pas terminé leurs études secondaires et que cette association n'était pas expliquée par les disparités d'âge ou toute autre variable démographique[42].

3. Association gammopathie monoclonale et poste de travail :

Nous avons observé que les cas de MGUS ne concernaient que des applicateurs de pesticides, mais ce groupe constitue 77,4% de notre population. Le même résultat a été retrouvé dans la cohorte française d'agriculture qui comportait 64% d'applicateurs agricoles de pesticides, mais cette étude n'avait pas précisé la prévalence des MGUS en fonction du poste de travail[44].

Les cohortes de l'AHS [42] et la BEEA[43] n'avaient inclus que des ouvriers agricoles applicateurs de pesticides, et l'étude du Ranch Hand[45] incluait exclusivement les vétérans qui ont effectué des missions de pulvérisation aérienne d'herbicide.

4. Gammopathie monoclonale et type d'agriculture

Dans notre étude les cas de la MGUS ont été observés chez les ouvriers agricoles des cultures des agrumes et des fruits rouges, et aucun cas n'a été trouvé chez les ouvriers agricoles des cultures des tomates. Cette discordance de prévalence entre les différentes cultures de notre étude a été associée à l'âge des ouvriers agricoles recrutés dans chaque type de culture.

Malgré que dans la culture des tomates, on utilisait des pesticides (annexe 3) qui ont été associés de manière significative aux MGUS et MM dans les études internationales, tels que le *Chlorthalonil* dont le risque relatif des MGUS a été de 2,6 fois (95 %, IC 1,2 à 5,7 fois) dans l'étude de l'AHS[42] , l'enquête BEEA a également observé une association entre MGUS et *Chlorthalonil* avec un OR de 1,88 (95 % IC : 1,07, 3,31)[43]. Le *Captane* utilisé aussi par nos applicateurs de pesticide des tomates, a été associé au MM (OR= 1,98, 95 % IC= 1,04-3,77) dans l'étude de R. Presutti *et al.*[11], de même que l'étude de P.Pahwa *et al.* [10] ont démontré une forte association entre l'exposition à ce fongicide et le risque de MGUS [OR=3,11, 95% IC :1,45-6,69].

5. Gammopathie monoclonale et durée annuelle de traitement par les pesticides

Nous avons observé que les cas de gammopathie monoclonale n'ont pas été détectés chez les applicateurs ayant une exposition annuelle importante, contrairement à ce qui a été décrit dans l'étude de la BEEA qui a objectivé des associations statistiquement significatives, la prévalence des MGUS et des MGUS non IgM augmente par les nombres des jours d'exposition aux pesticides au cours de la vie [43].

Les applicateurs de pesticides des tomates sont ceux ayant la plus grande durée d'exposition annuelle qui est de 180j/an, donc cette discordance peut être expliquée par les raisons citées dessus, d'où l'intérêt de préciser la durée d'exposition cumulée dans la vie.

6. Gammopathie monoclonale et mesures de protections

Aucune des études sur l'exposition aux pesticides et MGUS n'a étudié l'association entre MGUS et l'utilisation des moyens de protection. Notre étude n'a pas objectivé une différence significative de prévalence de la MGUS entre les ouvriers qui utilisent des moyens de protection et ceux qui ne les utilisent pas.

7. Comparaison population exposée et population témoin

En analysant les résultats de notre étude, nous avons constaté que la prévalence du MGUS chez les applicateurs de pesticides a été trois fois plus élevée par rapport à la population témoin non exposée, cette prévalence augmente chez les applicateurs de plus de 40 ans avec 4,58 (95% CI :0.53-39.82) ($p < 0,001$). Ces résultats sont presque similaires à ceux de l'enquête menée chez les anciens combattants du Ranch Hand qui a démontré que le risque de MGUS qui a été 2,4 fois plus élevé chez les anciens combattants du Ranch Hand que chez les anciens combattants de l'étude comparative avec OR ajusté de 2,37 ; (95 %, IC :1,27-4,44 ; $p = 0,007$), ce risque a été significativement plus élevé chez les vétérans âgés de moins de 70 ans avec un OR de 3,4 ; (95 %, IC :1,46-8,13 ; $p = 0,004$), alors qu'aucune augmentation significative du risque n'a été

observée chez les personnes âgées de 70 ans ou plus (OR :1,4 ; 95 %, IC :0,55–3,63 ; p= 0,63)[45].

Dans la cohorte prospective d'un sous-groupe d'applicateurs de pesticides de l'Agricultural Health Study, la prévalence des MGUS ajustée en fonction de l'âge a été significativement plus élevée (p=0.001) par rapport au taux de 3,7 % (95 %, IC : 3,3 %-4,1 %) observé chez les 9469 hommes du comté d'Olmsted avec un ratio de 1,9 (95 %, IC :1,3–2,7)[42],

De même l'étude BEEA a objectivé une prévalence des MGUS a été de 7,7% (95 % IC : 6,3–9,1 %), ce qui était plus de deux fois supérieur à la prévalence observée chez les hommes démographiquement similaires du comté d'Olmsted et chez les hommes blancs d'âge similaire de la NHANES (p<0,001). Ils ont également comparé la prévalence chez les participants à l'étude BEEA âgés entre 50–59 ans qui était de 4,4 % par rapport aux estimations de la population générale de la même tranche d'âge : 0,6 % dans la NHANES[43], ces résultats sont presque similaires à ceux observés dans notre étude chez les applicateurs de plus de 40 ans ayant une prévalence de MGUS de 4,03% (95% CI :1.49–9.62) par rapport au groupe témoin 0.91% (95%, CI : 0.16–4.97).

L'enquête menée chez les anciens combattants du Ranch Hand a démontré que le risque de MGUS a été 2,4 fois plus élevé chez les anciens combattants du Ranch Hand que chez les anciens combattants de l'étude comparative avec OR ajusté de 2,37 ; (95 %, IC :1,27–4,44 ; p= 0,007), ce risque était significativement plus élevé chez les vétérans âgés de moins de 70 ans avec un OR de 3,4 ; (95 %,IC :1,46–8,13 ; p= 0,004), alors qu'aucune augmentation significative du risque n'a été observée chez les personnes âgées de 70 ans ou plus (OR :1,4 ; 95 %, IC :0,55–3,63 ; p= 0,63)[45], cette étude a objectivé des prévalences plus élevées par rapport aux nôtres, cela peut être expliqué par les caractéristique des population de l'enquête du Ranch Hand, qui n'a incriminé que des combattants âgés de plus de 55 ans avec un nombre d'échantillon assez important (479) .

**Tableau XVIII: comparaison de la prévalence et Odd Ratio (OR)
de notre étude aux autres enquêtes**

	Notre étude	AHS	BEEA	Hand Ranch
Prévalence de la MGUS exposés	2.1(0.7-4.8)	6,8(5.0-9.3)	7.7 (6.3, 9.1)	7.1 (5.0-9.8)
Prévalence de la MGUS non exposés	0.63(0.011-3.52)	3.7(3.3-4.1)	2.8 (2.4, 3.2)	3.1 (1.8-5.1)
OR	3.33	1.9	-	2,37

8. Caractéristiques des isotypes de la MGUS :

Il a été observé dans l'étude BEEA que la MGUS non Ig-M prédomine et que l'isotype IgG a été trouvé dans 63% des immunofixations [43]. La répartition des isotypes de l'immunoglobuline monoclonale dans la cohorte d'agriculteurs français a été dominée par des Ig G kappa. [44]. De même pour l'enquête menée chez les vétérans de l'opération Ranch Hand, les isotypes de chaîne lourde les plus fréquents parmi les cas de MGUS étaient les IgG et les IgM, suivis des IgA [45].

Les résultats de nos immunofixations sont similaires à ces études, les IgG λ ont dominé la répartition dans la population exposée. L'immunofixation du seul cas de MGUS dans le groupe témoin a objectivé une IgG λ .

III. Forces et limites

Les forces de cette étude comprennent l'originalité de notre étude, qui est la première de ce genre menée au Maroc, ainsi que la nature de l'étude, qui est une étude prospective de type cas-témoin, permettant de comparer la fréquence de l'exposition antérieure chez les cas et les témoins et de chercher l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer une gammopathie monoclonale. Notre étude comprend aussi des limites, parmi eux le jeune âge des applicateurs qui peut sous-estimer le risque de développement de GM, vu que leur durée d'exposition cumulée reste faible, le nombre étroit de l'échantillon qui est dû à la difficulté de convaincre les responsables des domaines agricoles à la réalisation de cette enquête et le manque de spécificité de l'étude, nous n'avons pas recherché une association entre des pesticides spécifiques et le risque de gammopathies monoclonales, ce qui a été fait par d'autres études internationales. Ce point pourrait être abordé à travers des analyses complémentaires prenant en compte des informations plus détaillées. Le faible nombre de femmes exposées aux pesticides a rendu difficile les analyses dans ce groupe.



CONCLUSION



Notre étude a objectivé que le risque des MGUS est plus élevé chez les exposés par rapport aux témoins avec un OR : 3.33(95% CI, 0.39–28.78), et une prévalence plus élevée chez les sujets âgés de plus de 40 ans avec une prévalence de 4.03% (95% CI :1.49%–9.62%) par rapport au groupe témoin avec une prévalence de 0.91% (95% CI, 0.16%–4.97%)

Notre étude avait une particularité de détection des cas de MGUS chez la tranche d'âge entre 40 et 50 ans, contrairement aux autres études qui n'ont pas observé de cas dans cette tranche d'âge[42], [45] .

L'objectif principal de notre étude est de démontrer la nécessité d'un dépistage précoce des gammopathies monoclonales chez les sujets à risque comme les applicateurs de pesticides. L'évaluation pronostique du risque de transformation des gammopathies monoclonales d'origine indéterminée en hémopathie et notamment en myélome multiple repose sur des études cytogénétiques des plasmocytes.



ANNEXES



Annexe n°1 :

FICHE D'EXPOSITION AUX PESTICIDES N° :

1. Données socio-démographiques

Nom : Cliquez ici pour taper du texte. Prénom : Cliquez ici pour taper du texte.

Date de naissance : Cliquez ici pour taper du texte. Sexe : Choisissez un élément.

Couleur de peau : Choisissez un élément.

Adresse : Cliquez ici pour taper du texte.

Milieu : Choisissez un élément.

Niveau d'étude Choisissez un élément.

Profession : Cliquez ici pour taper du texte.

Responsabilité : Choisissez un élément.

Lieu de travail Cliquez ici pour taper du texte.

Si c'est une ferme, dans une Serre Oui Non

Combien d'hectares comporte l'exploitation Cliquez ici pour taper du texte.

Combien de temps vous travaillez à l'intérieur des serres en jours : Cliquez ici pour taper du texte.

Poste de travail : Choisissez un élément.

2. L'utilisation des pesticides

Utilisez-vous des pesticides Oui Non

Quel type de pesticide : Choisissez un élément.

Comment choisissez-vous les doses à utiliser : vous-même l'aide d'un technicien autres

Sentez-vous l'odeur de pesticides quand vous travaillez : Oui Non

Si oui, pendant combien de jour Cliquez ici pour taper du texte.

Combien de jours vous traitez les plantes par les pesticides au cours de l'année : Cliquez ici pour taper du texte.

Respectez-vous le délai de ré-entrée dans la parcelle après traitement : Choisissez un élément.

Êtes-vous responsable de la préparation des pesticides Oui Non

Êtes-vous responsable de la vaporisation des pesticides Oui Non

Quel type de pesticide : Cliquez ici pour taper du texte.

Si Oui utilisez-vous des moyens de protection Oui Non

Lesquels : Cliquez ici pour taper du texte.

Lisez-vous l'étiquette du produit et les directives d'utilisation Choisissez un élément.

Respectez-vous les doses : Choisissez un élément.

3. Toxicité des pesticides

Avez-vous été victime d' un effet indésirable suite à l'utilisation des pesticides :

Oui Non

Si oui lequel (respiratoire, cutanée, ORL, perturbations endocrinienne, troubles neurologiques.....) :Cliquez ici pour taper du texte.

Aviez-vous pris toutes les mesures nécessaires Oui Non

Connaissez-vous les risques pour votre santé liés à l'utilisation des pesticides :

Oui Non

Si oui lesquels Cliquez ici pour taper du texte.

Annexe n°2 :

Listes des pesticides utilisés pour l'agriculture des Agrumes

Nom commercial du pesticide	Matière active	Type de pesticide
Blouz	Hydrolysed proteins	Insecticide
Insecticide 101	Paraffin oil	Insecticide
Karate 5EC	Lambda-cyhalotrin	Insecticide
Malapron	Malathion	Insecticide
Mospilon 20 Sp	Acetamiprid	Insecticide
Movento 100 Sc	Spirotetramat	Insecticide
Osmoze	Lambda-cyhalotrin	Insecticide
Pirimor 50 DG	Pirimicarb	Insecticide
Tracer 480 Sc	Spinosad	Insecticide
Success Appat	Spinosad	Insecticide
Apollo 50 sc	Clofentezine	Acaricide
Envidor 240 sc	Spirodiclofen	Acaricide
Nissorum	Hexythiazox	Acaricide
Kanemite sc 15 %	Acequinocyl	Acaricide
Envidor speed	Spirodiclofen	Acaricide
Masai	Tebufenpyrad	Acaricide
Aliette flash	Fosetyl-aluminium	Fongicide
Fongicuiver	Copper-oxychloride	Fongicides
Agibbelline	Gibbrellic acid	Régulateur de croissance
Berelex	Gibbrellic acid	Régulateur de croissance

Annexe n°3 :

**Listes des pesticides utilisés pour l'agriculture des
Fruits rouges**

Nom commercial du pesticide	Matière active	Type de pesticide
Dynamec 018 EC	Abamectine	Acaricide
Vertimec	Abamectine	Acaricide
Apollo 50 SC	Clofentézine	Acaricide
Masamite	Tébufenpyrad	Acaricide
Signum WG	Boscalide (26,7%), pyraclostrobine (6,7%)	Fongicide
Switch 62,5 WG	Cyprodinil(37,5%)/ fludioxonil (25%)	Fongicide
Teldor 50 WG	Fenhexamide	Fongicide
Companion	Bacillus subtilis	Fongicide
Luna sensation	Fluopyram/trifloxystrobine	Fongicide
Limocide	Essence d'orange	Insecticide
Priori top	azoxystrobine/difénoconazole	Fongicide
Nimrod 25 EC	Bupirimate	Fongicide
Ortiva 25 SC	Azoxystrobine	Fongicide
Pirimor 50 DG	Pyrimicarbe	Insecticide
Radiant 120 SC	Spinetoram	Insecticide
Oikos	Azadirachtine	nématicide
Bactospeine	Bacillus thuringiensis var. Kurstaki ABTS-351	Fongicide
Fungisei	Bacillus subtilis	Fongicide
Botector	Aureobasidium pullulans	Fongicide
Acramite 480 SC	Bifenazate	Acaricide
Timorex Gold	Extrait de l'arbre du thé	Bio-pesticide
Dipel DF	Bacillus thuringiensis var. Kurstaki ABTS-351	Fongicide

Agrifos	Sels mono et di-potassium de l'acide phosphoreux	Fongicide
Flint 50 WG	Trifloxystrobine	Fongicide
Kaligreen	Potassium hydrogène carbonate	Fongicide
Polyversum	Pythium oligandrum	Fongicide
Balazor	Boscalid + pyraclostrobine	Fongicide
Neemix 4,5	Azadirachtine	nématicide
Mimic 2F	Tebufenozide	Régulateur de croissance

Annexe n°4 :

Listes des pesticides utilisés pour l'agriculture des tomates

Nom commercial du pesticide	Matière active	Type de pesticide
ACARITOUCH	Propylene glycol	Fongicide
ACOIDAL 80 WG	Sulphur	Fongicide
ACRAMITE 480 SC	Bifenazate	Insecticide
ACROBAT WG	Mancozeb (60%) Dimethomorph (9%)	Fongicide
ACTARA 25 WG	Thiamethoxam	Insecticide
AFRISECT 10	Cypermethrin	Insecticide
AGREE 50 WP	Bacillus thuringiensis	Insecticide
AGRI 50	Fatty acid potassium salts	Répulsif
AGRIFOS 400	Potassium phosphonates	Fongicide
ALFACUIVRE	Copper oxychloride	Fongicide
ALVERDE 240 SC	Metaflumizone	Insecticide
AMPLIGO 150 ZC	Lambda-Cyhalothrin Chlorantraniliprole	Insecticide
AMYLO-X	Bacillus amyloliquefaciens subsp. Plantarum strain	Fongicide
ANTRACOL 70 WP	Propineb	Fongicide
ANTRACOL COMBI	Propineb (70%), Cymoxanil (6%)	Fongicide
APOLLO 50 SC	Clofentezine	Acaricide
APPLAUD 25 SC	Buprofezin	Insecticide
AVAUNT 150 EC	Indoxacarb	Insecticide
BACTOSPEINE HPWP	Bacillus thuringiensis subsp. Kurstaki strain	Bio-pesticide
BAKALA 500 SC	Chlorothalonil (500G/L)	Fongicide
BAROQUE 10 SC	Etoxazole	Acaricide
BAYFIDAN 312 SC	Triadimenol	Fongicide

BILAD	Lambda-Cyhalothrin	Insecticide
BIOACT WG	Paecilomyces lilacinus strain 251	Insecticide
BIOBAC	Bacillus subtilis	Fongicide
BIOMITE	Farnesol (1.6G/L) Nerolidol 3,7,11-Trimethyl- 1,6,10-dodecatrien-3-ol (4G/L) Geraniol (4G/L) Sodium dioctyl sulfosuccinate (500G/L)	Acaricide
BLUE SHIELD	Copper hydroxide	Fongicide
BORDEAUX CAFFARO	Copper sulfate	Fongicide
BTK 32 WG	Bacillus thuringiensis subsp. Kurstaki strain HD 263	Bio-pesticide
CALIXAM	Thiamethoxam	Insecticide
CALYPSO 480 SC	Thiacloprid	Insecticide
CAPTANE 50 WP	Captan	Fongicide
CAPTIVA	Capsicin Capsicum Oleoresin (7.6%) Rape seed oil (59.3%) Garlic extract (23.4%)	Répulsif
CARIAL OPTI	Chlorothalonil (400G/L) Mandipropamid (40G/L)	Fongicide
CHESS 50 WG	Pymetrozine	Insecticide
CLIP	Famoxadone (62.5G/KG) Mancozeb (625G/KG)	Fongicide
CLOSER 240 SC	Sulfoxaflor	Insecticide
CONCORD 100 EC	Alpha- Cypermethrin Alphamethrin	Insecticide
CONFIDOR 200 OD	Imidacloprid	Insecticide
CORAGEN	Chlorantraniliprole	Insecticide
CURATOR	Chlorothalonil (400G/L) Azoxystrobin (80G/L)	Fongicide
DECIS EXPERT	Deltamethrin (cis-deltamethrin)	Insecticide

DURIVO 300 SC	Chlorantraniliprole (DPX E-2Y45) (100G/L) Thiamethoxam (200G/L)	Insecticide
DYNAMEC 018 EC	Abamectin Avermectin B1	Insecticide
EMERALD 125	Tetraconazole	Fongicide
ERADICOAT	Maltodextrin	Insecticide
EVISECT S	Thiocyclam	Insecticide
FASTAC 5	Alpha- Cypermethrin Alphamethrin	Insecticide
FRUPICA 50 WP	Mepanipyrim (p)	Fongicide
FURY 100 EW	Zeta-Cypermethrin	Insecticide
GHLALA	Metaldehyde	Molluscicide
HECTOR 20 SL	Imidacloprid	Insecticide
HELCORE 250 EC	Difenoconazole	Fongicide
KAISER 10 SC	Cyflufenamid	Fongicide
KALIGREEN	Potassium hydrogen carbonate	Fongicide
KRISANT	Pyrethrins	Insecticide
LIMOCIDE	Orange peel oil	Insecticide
LUNA SENSATION	Fluopyram (250G/L) Trifloxystrobin (250G/L)	Fongicide
MOCAP 20 EC	Ethoprophos	Nématicide
MOSPILAN 20 SP	Acetamiprid	Insecticide
MOVENTO 100 SC	Spirotetramat	Insecticide
MYTHOS	Pyrimethanil	Fongicide
NEEMIX 4.5	Azadirachtine	Insecticide
NIMROD 25 EC	Bupirimate	Fongicide
OBERON 240 SC	Spiromesifen	Insecticide
ORVEGO	Dimethomorph Ametoctradin Initium Enervin	Fongicide
PELT 70 WDG	Thiophanate-Methyl	Fongicide
PIRIMOR 50 DG	Pirimicarb	Insecticide
POLYVERSUM	Pythium oligandrum	Fongicide

PROLECTUS 50 WG	Fenpyrazamine	Fongicide
PROPLANT	Propamocarb hydrochloride	Fongicide
PROXANIL	Propamocarb hydrochloride (400G/L) Cymoxanil (50G/L)	Fongicide
RADIANT 120 SC	Spinetoram	Insecticide
RELDAN 40 EC	Chlorpyrifos-Methyl	Insecticide
REMEDIER	Trichoderma harzianum strains T-22 and ITEM 908 Trichoderma gamsii (formerly T. viride) strain	Fongicide
RUGBY 10 G	Cadusafos (10%)	Nématicide
RUNNER 240 SC	Methoxyfenozone	Insecticide
SCOMRID LIMB AEROSOL	Imazalil	Fongicide
SEGURIS	Isopyrazam	Fongicide
SHARDELTA	Deltamethrin	Insecticide
SIGNUM WG	Pyraclostrobin (6.7%) Boscalid (26.7%)	Fongicide
SINSS 100 EC	Bifenthrin	Insecticide
STROBY WG	Kresoxim-Methyl	Fongicide
SWITCH 62.5 WG	Cyprodinil (37.5%) Fludioxonil (25%)	Fongicide
SYSTHANE 240 EC	Myclobutanil	Fongicide
TACHIGAREN 30 L	Hymexazol	Fongicide
TAKUMI 20 WG	Flubendiamide	Insecticide
TELDOR 50 WG	Fenhexamid	Insecticide
TOPAS 100 EC	Penconazole	Fongicide
TRACER 480 SC	Spinosad	Insecticide
VELUM PRIME	Fluopyram (400G/L)	Fongicide
VERITA FLASH	Fosetyl-aluminium (667G/KG) Fenamidone (44.4G/KG)	Fongicide
VYDATE L	Oxamyl	Nématicide



RÉSUMÉS



RÉSUMÉ

OBJECTIFS : L'objectif principal de notre travail est de comparer la prévalence de la MGUS chez les cas ayant une exposition antérieure aux pesticides en comparaison avec les témoins et de mettre en évidence l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de gammopathies monoclonales

METHODES : Il s'agit d'une étude prospective cas-témoin, incluant une population composée d'hommes faisant partie des équipes de traitement par les pesticides au sein des fermes, et une population témoin de la ville d'Agadir sans aucune notion d'exposition aux pesticides, cette étude s'est déroulée entre Janvier 2020 et décembre 2021.

RESULTATS : 239 hommes ont été inclus dans notre étude, avec moyenne d'âge \pm ET de 39,5 ans \pm 11,5. La prévalence des gammopathies monoclonales était de 2,1% avec une moyenne d'âge de 49 ans \pm 3,14 ans. Les gammopathies monoclonales n'ont été retrouvées que chez les sujets âgés entre 40 et 60 ans, et aucun cas n'a été détecté chez les ouvriers âgés de plus de 60 ans, avec 3 cas observés chez des sujets de moins que 50 ans. La totalité des patients ayant une gammopathie monoclonale sont des analphabètes. 80% des gammopathies monoclonales concernent les ouvriers agricoles des agrumes, 20% dans les domaines de la culture des fruits rouges et aucun cas de gammopathie monoclonale n'a été détecté dans les domaines de cultures des tomates. La prévalence globale du MGUS était de 2,1 % (95% CI, 0.7%–4.8%) chez notre population exposée et de 0.63% (95% CI, 0.011%–3.52%) chez le groupe témoin. Le risque de MGUS est plus élevé chez les cas exposés par rapport aux témoins avec un OR : 3.33(95% CI, 0.39–28.78). La prévalence du MGUS chez les exposés âgés de plus de 40 ans (n= 124) était significativement plus élevée 4.03% (95% CI :1.49%–9.62%) par rapport au taux de 0.91% (95% CI, 0.16%–4.97%) dans le groupe témoin (n= 110). Le ratio de prévalence était de 4.58(95% CI, 0.53–39.82) ($p < 0,001$).

La répartition des isotypes de l'immunoglobuline monoclonale dans la population exposée était dominée par les IgG λ 1,25% (n=3), avec un cas de IgG κ 0,41% et un cas de IgG biclonal 0,41%. L'immunofixation du seul cas de MGUS dans le groupe témoin a objectivé une IgG λ .

CONCLUSION : Un dépistage précoce d'une gammopathie monoclonale s'avère nécessaire chez les sujets exposés aux pesticides vu le risque de développer une pathologie maligne lymphoplasmocytaire afin de les traiter à un stade précoce

Mots clés : Gammopathies monoclonales – Myélome multiple – Gammopathie monoclonale de signification indéterminée – Pesticides – Maroc.

ABSTRACT

OBJECTIVES: The main objective of our work is to compare the prevalence of MGUS in cases with prior pesticide exposure compared with controls and to demonstrate the association between pesticide exposure and the risk of monoclonal gammopathies

METHODS: This is a prospective case-control study, including a population composed of men who are part of the treatment teams by pesticides in the farms, and a control population of the city of Agadir without any notion of exposure to pesticides, this study took place between January 2020 and December 2021.

RESULTS: 239 men were included in our study, with median age \pm SD of 39.5 ± 11.5 years. The prevalence of monoclonal gammopathies was 2.1% with an average age of 49 ± 3.14 years. Monoclonal gammopathies were found only in subjects between 40 and 60 years of age, and no cases were detected in workers older than 60 years, with 3 cases observed in subjects younger than 50 years. All patients with monoclonal gammopathy are illiterate. 80% of the monoclonal gammopathies are found in citrus workers, 20% in the fields of red fruit cultivation and no case of monoclonal gammopathy was detected in the fields of tomato cultivation. The global prevalence of MGUS was 2.1% (95% CI, 0.7%–4.8%) in our exposed population and 0.63% (95% CI, 0.011%–3.52%) in the control group. The risk of MGUS was higher in exposed cases compared to controls with an OR: 3.33(95% CI, 0.39–28.78). The prevalence of MGUS in exposed cases aged over 40 years (n= 124) was significantly higher 4.03% (95% CI: 1.49%–9.62%) compared to the rate of 0.91% (95% CI, 0.16%–4.97%) in the control group (n= 110). The prevalence ratio was 4.58 (95% CI, 0.53–39.82) ($p < 0.001$).

The distribution of monoclonal immunoglobulin isotypes in the exposed population was dominated by IgG λ 1.25% (n=3), with one case of IgG κ 0.41% and one case of IgG biclonal 0.41%. Immunofixation of the only MGUS case in the control group objectified IgG λ .

CONCLUSION: Early detection of monoclonal gammopathy is necessary in pesticide exposed individuals because of the risk of developing lymphoplasmacytic malignancy in order to treat them at an early stage.

Key words: Monoclonal gammopathies – Multiple myeloma – Monoclonal gammopathy of undetermined significance – Pesticides – Morocco

المخلص

الأهداف: يتمثل الهدف الرئيسي لعملنا في مقارنة انتشار اعتلال الغلوبين المناعي أحادي النسيلة ذات تعبير غير محدد في الحالات التي سبق فيها التعرض للمبيدات مقارنة بالضوابط وإثبات الارتباط بين التعرض للمبيدات وخطر اعتلال الغلوبين المناعي أحادي النسيلة.

الطرق: هذه دراسة الحالات الإفرادية المقترنة بحالات ضابطة، بما في ذلك مجموعة من الرجال الذين يشكلون جزءاً من فرق العلاج بالمبيدات الحشرية في المزارع، بالمقارنة مع مجموعة تضم بعض سكان مدينة أكادير دون أي تاريخ من التعرض للمبيدات، هذه الدراسة تمت بين يناير 2020 وديسمبر 2021

النتائج: شملت الدراسة على 239 رجلاً، بمتوسط عمر 39.5 سنة +/- 11.5. كان معدل انتشار الغلوبين المناعي وحيد النسيلة % 1,2 بمتوسط عمر 49 سنة +/- 3.14. تم العثور على الغلوبين المناعي وحيد النسيلة فقط عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 عامًا، ولم يتم اكتشاف أي حالات في العمال الذين تزيد أعمارهم عن 60 عامًا، مع وجود 3 حالات عند الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا. جميع المرضى الذين يعانون من لغلوبين المناعي وحيد النسيلة أميون. 80% من لغلوبين المناعي وحيد النسيلة تتعلق بالعمال الزراعيين للحمضيات، و 20% تم اكتشافها في حقول زراعة الفاكهة الحمراء ولم يتم اكتشاف أي حالة في حقول زراعة الطماطم.

كان النسبة الإجمالية لاعتلال الغلوبين المناعي وحيد النسيلة 2.1% (95% فاصل الثقة: 0.7؛ 4.8%) في سكاننا المعرضين و 0.63% (95% فاصل الثقة: 0.011؛ 3.52%) في المجموعة الضابطة. خطر الاعتلال الغلوبين المناعي وحيد النسيلة ذات التعبير غير المحدد أعلى في الحالات المكشوفة مقارنة بالضوابط مع نسبة الاحتمالات 3.33 (95% فاصل الثقة: 0.39؛ 28.78)

كان نسبة اعتلال الغلوبين المناعي أحادي النسيلة عند المتعرضين للمبيدات الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا أعلى بكثير 4.03% (95% فاصل الثقة: 1.49؛ 9.62%) مقارنة بـ 0.91% (95% فاصل الثقة: 0.16؛ 4.97%) في المجموعة الضابطة. نسبة الانتشار تقدر بـ 4.58 (95% فاصل الثقة: 0.53؛ 39.82).

سيطر على توزيع أنماط الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة في السكان المعرضين للغلوبولين المناعي صنف ج لمبدا بنسبة 1.25% ، مع وجود حالة واحدة من الصنف ج كابا 0.41% وواحد من الصنف ج ثنائي النسيلة 0.41%. الرحلان الكهربائي لتثبيت المناعة للحالة الوحيدة للغلوبولين المناعي أحادي النسيلة في المجموعة الضابطة كشف عن وجود غلوبولين المناعي من صنف ج لمبدا .

الاستنتاج : من الضروري الكشف المبكر عن اعتلال الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة لدى الأشخاص

المعرضين للمبيدات بسبب خطر الإصابة بأورام خبيثة ليمفاوية من أجل علاجها في مرحلة مبكرة

الكلمات الأساسية: اعتلالات الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة، الورم النقوي، اعتلالات الغلوبولين المناعي وحيد

النسيلة ذات تعبير غير محدد، مبيدات الحشرات ، المغرب



BIBLIOGRAPHIE



1. **J. P. Femand, F. Bridoux, A. Dispenzieri, A. Jaccard, R.A. Kyle, N.Leung et al.,**
“Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications,”
Blood, vol. 132, no. 14, pp. 1478–1485, Oct. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.
2. **B. el Ghali, O. Mohammed, Y. Hicham, A. A. Mustapha, et M. Chakour,**
“Le myélome multiple□: les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l’Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech,”
PAMJ Clinical Medicine, vol. 5, 2021, doi : 10.11604/pamj-cm.2021.5.70.20639.
3. **O. Landgren, R.A. Kyle, R.M. Pfeiffer, J.A. Katzmann, N.E. Caporaso, R.B. Hayes et al.,**
“Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study”,
Blood, vol.113, no. 22,May. 2009, doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
4. **C. M. Vachon, R.A. Kyle,T.M. Therneau, B.J. Foreman, D.R. Larson, C.L. Colby et al.,**
“Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance,”
Blood, vol.114, no.4, Jul.2009, doi: 10.1182/blood-2008-12.
5. **O. Landgren, G. Gridley, I. Turesson, N.E. Caporaso, L.R. Goldin, D. Baris et al.,**
“Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States,”
Blood, vol.107, no.3, Feb.2006, doi: 10.1182/blood-2005.
6. **O. Landgren, J.A. Katzmann, A.W. Hsing, R.M. Pfeiffer, R.A. Kyle, E.D. Yeboah et al.,**
“Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana,”
Mayo Clin Proc, vol. 82, no. 12, pp. 1468–1473, Dec. 2007, doi: 10.1016/S0025-6196(11)61089-6.
7. **R. K. Wadhera et S. V. Rajkumar,**
“Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: A systematic review,”
Mayo Clinic Proceedings, vol. 85, no. 10. Elsevier Ltd, pp. 933–942, 2010. doi: 10.4065/mcp.2010.0337.
8. **D. Baris, D.T. Silverman, L.M. Brown, G.M. Swanson, R.B. Hayes, A.G. Schwatz et al.,**
“Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma,”
Scand J Work Environ Health, vol. 30, no. 3, pp. 215–222, 2004, doi: 10.5271/sjweh.782.

9. **M. Eriksson et M. Karlsson,**
“Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population-based case-control study,”
Br J Ind Med, vol. 49, pp. 95–103, 1992, doi: 10.1136/oem.49.2.95.
10. **P. Pahwa, C. P. Karunanayake, J. A. Dosman, J. J. Spinelli, H. H. McDuffie, et J. R. McLaughlin,**
“Multiple Myeloma and Exposure to Pesticides: A Canadian Case-Control Study,”
J Agromedicine, vol. 17, no. 1, pp. 40–50, Jan. 2012, doi:
10.1080/1059924X.2012.632339.
11. **R. Presutti, S.A. Harris, L. Kachuri, J.J. Spinelli, M. Pahwa, A. Blair et al.,**
“Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project,”
Int J Cancer, vol. 139, no. 8, pp. 1703–1714, Oct. 2016, doi: 10.1002/ijc.30218.
12. **A. Sharma, A. Shukla, K. Attri, M. Kumar, P. Kumar, A. Suttee et al.,**
“Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives,”
Ecotoxicology and Environmental Safety, vol. 201. Academic Press, Sep. 15, 2020. doi:
10.1016/j.ecoenv.2020.110812.
13. **I. Chandra Yadav et N. L. Devi,**
“7 Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment.”
Environ Sci Eng, 2017, vol. 6, p. 140–158.
14. **S. O. Duke, C. L. Cantrell, K. M. Meepagala, D. E. Wedge, N. Tabanca, et K. K. Schrader,**
“Natural toxins for use in pest management,”
Toxins, vol. 2, no. 8. pp. 1943–1962, Aug. 2010. doi: 10.3390/toxins2081943.
15. **F. Prieto Garcia, S. Y. Cortés Ascencio, J. C. Gaytan Oyarzun, A. Ceruelo Hernandez, et P. Vazquez Alavarado,**
“Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks,”
J of Research in Environmental Science and Toxicology (ISSN: 2315–5698) Vol. 1(11), pp. 279–293, December 2012
16. **S. M. Waliszewski, S. Gomez-Arroyo, R.M. Infanzon, O. Carvajal, R. Villalobos-Pietrini, P. Trujillo et al.,**
“Persistent organochlorine pesticide levels in bovine fat from Mexico,”
Food Addit Contam, vol. 21, no. 8, pp. 774–780, Aug. 2004, doi:
10.1080/02652030410001712736.

17. **M. A. Hassaan et A. el Nemr,**
"Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques,"
Egyptian Journal of Aquatic Research, vol. 46, no. 3. National Institute of Oceanography and Fisheries, pp. 207-220, Sep. 01, 2020. doi: 10.1016/j.ejar.2020.08.007.
18. **F. Testud et J.-P. Grillet,**
"Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers,"
EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement, Volume 26, Issue 2, Pages 1-24, Jan 2007. doi: 10.1016/S1155-1925(07)44508-6.
19. **FAO,**
"Pesticides use. Global, regional and country trends, 1990-2018,"
FAOSTAT Analytical Brief Series No. 16, 2021.
20. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al,**
"Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance,"
N Engl J Med. 2006 Mar 30 ;354(13) :1362-9. doi: 10.1056/NEJMoa054494.
21. **O. Landgren, G. Gridley, I. Turesson, N.E. Caporaso, L.R. Goldin, D. Baris et al.,**
"Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States,"
N Engl J Med. 2006; 354:1362-9, doi: 10.1182/blood-2005.
22. **M. Benjamin, S. Reddy et O. W. Brawley,**
"Myeloma and race: A review of the literature,"
Cancer Metastasis Rev. 2003 Mar;22(1):87-93. doi: 10.1023/a:1022268103136.
23. **O. Landgren, S. Rajkumar, R. Pfeiffer, R Kyle, J. Katzmann, A. Dispenzieri et al.,**
"Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women",
Blood, vol. 116, no. 7, Aug 2010, doi: 10.1182/blood-2010-01-262394.
24. **M. Telle-Lamberton, E. Samson, S. Caër, D. Bard, F. Bermann, J. Gélas et al.,**
"Exposition aux rayonnements ionisants et mortalité des travailleurs du CEA et de la Cogema,"
Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, vol. 68, no. 5, pp. 445-456, 2007, doi : 10.1016/S1775-8785(07)78216-4.

25. **G. Y. Kim, A. Gabrea, Y. N. Demchenko, L. Bergsagel, A. v. Roschke et W. M. Kuehl,**
“Complex IGH rearrangements in multiple myeloma: Frequent detection discrepancies among three different probe sets,”
Genes Chromosomes Cancer, vol. 53, no. 6, pp. 467–474, 2014, doi:
10.1002/gcc.22158.
26. **M. P. Navarrete-Meneses, A. I. Pedraza-Meléndez, C. Salas-Labadía, D. Moreno-Lorenzana, et P. Pérez-Vera,**
“Low concentrations of permethrin and malathion induce numerical and structural abnormalities in KMT2A and IGH genes in vitro,”
Journal of Applied Toxicology, vol. 38, no. 9, pp. 1262–1270, Sep. 2018, doi:
10.1002/jat.3638.
27. **H. Turkez et E. Aydin,**
“The effects of taurine on permethrin-induced cytogenetic and oxidative damage in cultured human lymphocytes,”
Arh Hig Rada Toksikol, vol. 63, no. 1, pp. 27–34, Mar. 2012, doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2114.
28. **B. Blakley, P. Brousseau, M. Fournier, et I. Voccia,**
“Immunotoxicity of pesticides: A review,”
Toxicol Ind Health, vol. 15, no. 2, pp. 119–132, 1999, doi:
10.1177/074823379901500110.
29. **T. Vial, B. Nicolas, et J. Descotes,**
“Clinical immunotoxicity of pesticides,”
Journal of Toxicology and Environmental Health, vol. 48, no. 3, pp. 215–229, 1996. doi:
10.1080/009841096161294.
30. **C. Colosio, E. Corsini, W. Barcellini, et M. Maroni,**
“Immune parameters in biological monitoring of pesticide exposure: current knowledge and perspectives,”
Toxicol Lett. 1999 Sep 5;108(2-3):285–95. doi: 10.1016/s0378-4274(99)00100-9.
31. **R. J. Hooghe, S. Devos, et E. L. Hooghe-Peters,**
“EFFECTS OF SELECTED HERBICIDES ON CYTOKINE PRODUCTION IN VITRO,”
Life Sci. 2000 May 19;66(26):2519–25. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00586-5.

32. **V. A. Watson, J. B. Barnett, et R. Schafer,**
“In vivo cytokine production and resistance to infection after acute exposure to 3,4-dichloropropionaniline,”
J Toxicol Environ Health A, vol. 60, no. 6, pp. 391–406, 2000, doi:
10.1080/00984100050033476.
33. **A. Faustini, L. Settimi, R. Pacifici, V. Fano, P. Zuccaro, et F. Forastiere,**
“Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations,”
Occup Environ Med, vol. 53, pp. 583–585, 1996, doi: 10.1136/oem.53.9.583.
34. **M. Boulanger, S. Tual, C. Lemarchand, A. Guizard, M. Velten, E. Marcotullio et al.,**
“Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the Agriculture and Cancer cohort,”
Int Arch Occup Environ Health, vol. 90, no. 2, pp. 169–178, Feb. 2017, doi:
10.1007/s00420-016-1182-y.
35. **M. R. Bonner, L.E. Beane Freeman, J.A. Hoppin, S. Koutros, D.L. Sandler, C.F. Lynch et al.,**
“Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study”,
Environmental Health Perspectives, vol. 125, no. 4, April 2017,doi: 10.1289/EHP456.
36. **C. C. Lerro, L. Beane Freeman, C. Dellavalle, M. Kibriya, B. Aschebrook-Kilfoy, F. Jasmine et al.,**
“Occupational pesticide exposure and subclinical hypothyroidism among male pesticide applicators,”
Occup Environ Med, vol. 75, no. 2, pp. 79–89, Feb. 2018, doi: 10.1136/oemed-2017-104431.
37. **C. Lemarchand, S. Tual, N. Levêque-Morlais, S. Perrier, A. Belot, M. Velten et al.,**
“Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011) Europe PMC Funders Group,”
Cancer Epidemiol, vol. 49, pp. 175–185, 2017, doi: 10.1016/j.canep.2017.06.003.
38. **J. A. Rusiecki, L. Beane Freeman, M. Bonner, M. Alexander, L. Chen, G. Andreotti et al.,**
“High pesticide exposure events and DNA methylation among pesticide applicators in the agricultural health study,”
Environ Mol Mutagen, vol. 58, no. 1, pp. 19–29, Jan. 2017, doi: 10.1002/em.22067.

39. **P. A. Maclennan, E. Delzell, N. Sathiakumar, S. Myers, H. Cheng, W. Grizzle et al.,**
“Cancer Incidence Among Triazine Herbicide Manufacturing Workers”,
J Occup Environ Med. 2002 Nov ;44(11):1048–58. doi : 10.1097/00043764-200211000-00011.

40. **C. M. Kitahara, M. Linet, L. Beane Freeman, D. Check, T. Church, Y. Park et al.,**
“Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: A pooled analysis of five prospective studies in the United States,”
Cancer Causes and Control, vol. 23, no. 10, pp. 1615–1624, Oct. 2012, doi:
10.1007/s10552-012-0039-2.

41. **L. E. Beane Freeman, J. Rusiecki, J Hoppin, J. Lubin, S. Koutros, G. Andreotti et al.,**
“Atrazine and cancer incidence among pesticide applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007),”
Environ Health Perspect, vol. 119, no. 9, pp. 1253–1259, Sep. 2011, doi:
10.1289/ehp.1103561.

42. **O. Landgren, R. Kyle, J. Hoppin, L. Beane Freeman, J. Cerhan, J. Katzmman et al.,**
“Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study,”
Blood, vol. 113, no. 25, pp. 6386–6391, 2009, doi: 10.1182/blood-2009-02-203471.

43. **J. N. Hofmann, L. Beane Freeman, K. Murata, G. Andreotti, J. Shearer, K. Thoren et al.,**
“Lifetime pesticide use and monoclonal gammopathy of undetermined significance in a prospective cohort of male farmers,”
Environ Health Perspect, vol. 129, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2021, doi: 10.1289/EHP6960.

44. **Y. Lecluse, E. Comby, D. Mariotte, S. Tual, B. Le Mauff, P. Lebailly et al.,**
“Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) among farmers involved in open field farming and/or cattle breeding in France,”
Leukemia and Lymphoma, vol. 57, no. 7. Taylor and Francis Ltd, pp. 1727–1730, Jul. 02, 2016. doi: 10.3109/10428194.2015.1113277.

45. **O. Landgren, Y. Shim, J. Michalek, R. Costello, D. Burton, N. Ketchum et al.,**
“Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance an Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study Original Investigation,”
JAMA Oncol, vol. 1, no. 8, pp. 1061–1068, 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2938.

46. **Milham S Jr,**
“Leukemia and multiple myeloma in farmers,”
Am J Epidemiol, pp. 507–510, 1971.
47. **S. A. Khuder et A. B. Mutgi,**
“Meta-Analyses of Multiple Myeloma and Farming,”
Am J Ind Med. 1997 Nov;32(5):510–6.
doi: 10.1002/(sici)10970274(199711)32:5<510: aid-ajim11>3.0.co;2-5.
48. **S. Tual, A. Busson, M. Boulanger, M. Renier, C. Piel, C. Pouchieu et al.,**
“Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort,”
Cancer Causes and Control, vol. 30, no. 11, pp. 1243–1250, Nov. 2019, doi:
10.1007/s10552-019-01230-x.
49. **N. E. Pearce, A. H. Smith, J. K. Howard, R. A. Sheppard, H. J. Giles et C. A. Teague4,**
“Case-control study of multiple myeloma and farming,”
Br J Cancer. 1986 Sep ;54(3):493–500. doi : 10.1038/bjc.1986.202.
50. **Nanni O, F. Falcini, E. Buiatti, L. Bucchi, M. Naldoni, P. Serra et al.,**
“Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forli, italy,”
Cancer Causes Control, vol. 277, pp. 83–83, May 1998, doi:
<https://doi.org/10.1023/a:1008821119851>.
51. **L. Orsi, L. Delabre, A. Monnereau, P. Delval, C. Berthou, P. Fenaux et al.,**
“Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a french casecontrol study,”
Occup Environ Med, vol. 66, no. 5, pp. 291–298, May 2009, doi:
10.1136/oem.2008.040972.
52. **C. Perrotta, A. Staines, et P. Cocco,**
“Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next?”,
Journal of Occupational Medicine and Toxicology, vol. 3, no. 1, 2008, doi:
10.1186/1745-6673-3-27.
53. **F. Donato, E. Pira, C. Ciocan, et P. Boffetta,**
“Exposure to glyphosate and risk of non-hodgkin lymphoma and multiple myeloma: An updated meta-analysis,”
Medicina del Lavoro, vol. 111, no. 1, pp. 63–73, 2020, doi: 10.23749/mdl.v111i1.8967.

54. J. A. Rusiecki, A. De Roos, J. Lee, M. Dosemeci, J. Lubin, J. Hoppin et al.,
“Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study”,
Journal of the National Cancer Institute, Vol. 96, No. 18, September 15, 200, doi: 10.1093/jnci/djh264.
55. J. A. Rusiecki, R. Patel, S. Koutros, L. Beane-Freeman, O. Landgren, M. Booneret al.,
“Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study,”
Environ Health Perspect, vol. 117, no. 4, pp. 581–586, 2009, doi: 10.1289/ehp.11318.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

التعرض للمبيدات واعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة: حالة منطقة سوس ماسا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/12/22

من طرف

الانسة صوفيا فرحة

المزادة في 01/04/1996 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة - الورم النقوي - اعتلالات الغلوبين المناعي
وحيد النسيلة ذات تعبير غير محدد - مبيدات الحشرات - المغرب.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

ع. المعطاوي

أستاذ في الكيمياء السريرية

ص. شلاق

أستاذة في الكيمياء السريرية

السيد

السيد

السيدة