



ACTUALISATION DES CONNAISSANCES DU CERTIPHYTO – RESULTATS DE LA COHORTE AGRICAN

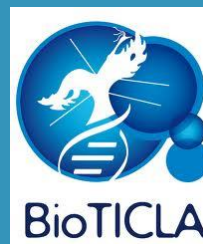
Séverine Tual, chercheure
Mathilde Boulanger,
médecin du travail



Recherche en santé publique
sur les cancers

Directeur : Guy Launoy

Objectifs : Identifier les facteurs de risques professionnels, améliorer le dépistage des cancers, la qualité de vie des patients et de leurs proches après un cancer, identifier les inégalités sociales d'accès aux soins et aux actions de prévention.



Biologie et thérapies innovantes
des cancers localement
agressifs

Directeur adjoint: Laurent
Poulain

Objectif : améliorer la prise en
charge thérapeutique des
cancers de l'ovaire

ÉPIDEMIOLOGIE

Etude de la distribution **des déterminants** des problèmes de santé dans les populations humaines et application de cette étude à la **prévention** des problèmes de santé

Problèmes de santé

Cancers

Marqueurs précoces

Maladies neurodégénératives

Pathologies respiratoires

Troubles de la
reproduction/développement enfant

Troubles musculo-squelettiques

Dépression

...etc

Facteurs de risque (ou protecteurs)?

Habitudes de vie

Expositions environnementales

Expositions professionnelles

Prédisposition génétique

Epigénétique

Périodes à risque?

In utéro?

Première année de vie

Enfance

Age adulte (vie professionnelle, notamment)

Causalité

The Environment and Disease: Association or Causation?

Meeting January 14 1965

by Sir Austin Bradford Hill CBE DSC FRCP(hon) FRS
(Professor Emeritus of Medical Statistics,
University of London)

(d'après Sir AB Hill (1897-1991))

Valeur du risque

- **Force** de l'association

Comparaison avec la
littérature

- La relation facteur-événement, doit-être **constante** et **reproductible**

Etudes prospectives

- **Temporalité** ;

Durée, fréquence,
intensité

- Relation **dose-effet** (**gradient biologique**) ;

- **Plausibilité biologique** ;

- **Cohérence** avec les connaissances actuelles ;

- **Arguments expérimentaux** ;

...

**Pas de règle absolue (pas une check list)
et pas de critère statistique de causalité**

PREVENTION ET REPARATION ?

Prévention primaire (*empêcher la survenue de la maladie*)

- Connaître les pathologies associées à une exposition
- Maladies avec latences courtes à moyennes (ex : asthme et bronchite chronique en milieu agricole)
- Maladies avec latence longue mais persistance de l'exposition au facteur de risque (ex : Maladie de Parkinson et pesticides)
- Connaissance des déterminants d'exposition

Prévention secondaire (*dépister précocement la maladie*)

- Connaître les niveaux de risque pour adapter éventuellement les stratégies de dépistage (ex : dépistage du cancer bronchopulmonaire chez des sujets tabagiques et ayant été professionnellement fortement exposés à des cancérogènes pulmonaires)

Prévention tertiaire (*soigner, ralentir la progression, limiter les conséquences*)

Réparation médico-légale en maladie professionnelle = reconnaissance d'un lien entre une exposition professionnelle et une maladie. Ex. récents pour les pesticides : maladie de Parkinson, lymphomes non hodgkiniens

PROCESSUS DE RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE

Présomption d'origine = s'il existe un tableau de maladie professionnelle et que toutes ses conditions sont remplies, la maladie est présumée d'origine professionnelle.

Exemple : tableau 59 du Régime Agricole

Hémopathies malignes provoquées par les pesticides

Date de création : Décret du 5 juin 2015 | Dernière mise à jour : -

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Lymphome malin non hodgkinien	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

PROCESSUS DE RECONNAISSANCE EN MALADIE PROFESSIONNELLE

Quels tableaux (Régime Agricole) pour les pathologies liées à l'utilisation des pesticides (en dehors des intoxications aiguës ou subaiguës) ?

N° de tableau	Maladie	Nuisance
10	Tableau clinique d'intoxication chronique à l'arsenic : atteintes cutanée, pulmonaire, hépatique, vasculaire	Arsenic et ses composés minéraux (notamment traitements anticryptogamiques de la vigne)
10	Divers cancers : -peau (baso- et spinocellulaire) -foie (adénocarcinome, angiosarcome) -voies urinaires -poumon	Arsenic et ses composés minéraux (notamment traitements anticryptogamiques de la vigne)
58	Parkinson	Pesticides (sens large)
59	Lymphomes non hodgkiniens (y compris myélomes multiples)	Composés organochlorés, organophosphorés, carbaryl, toxaphène, atrazine...mais liste indicative

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AGRICOLES...DES EXPOSITIONS MULTIPLES

Gaz d'échappement

UV

Poussières

(bactéries, champignons, toxines...)

Pesticides

(phyto/biocides/médic
vété)



Produits de **désinfection**
(locaux, animaux,
matériel)

Solvants

Virus



LA FRANCE : FORTE UTILISATION DE PESTICIDES

- Un des premiers consommateurs de pesticides au Monde (67000 tonnes, 2013, OCDE)

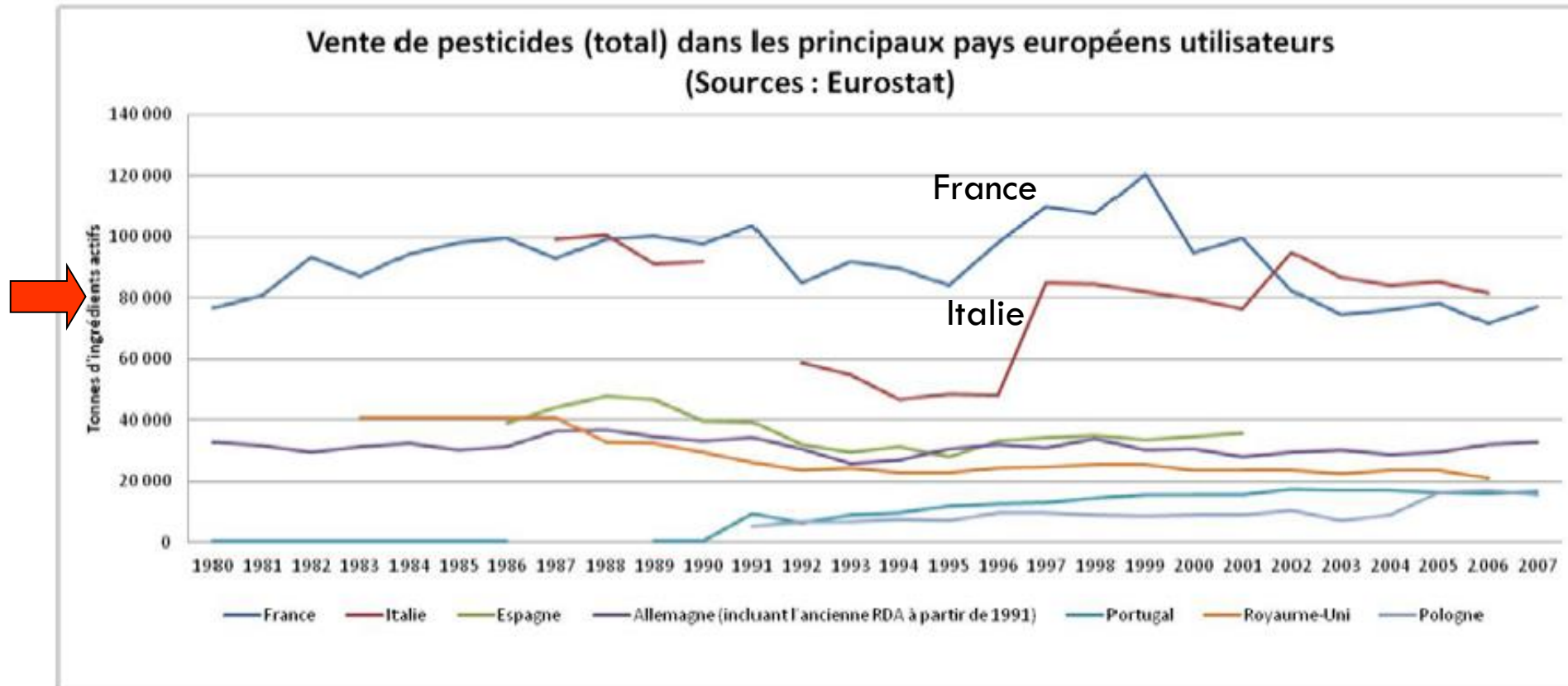


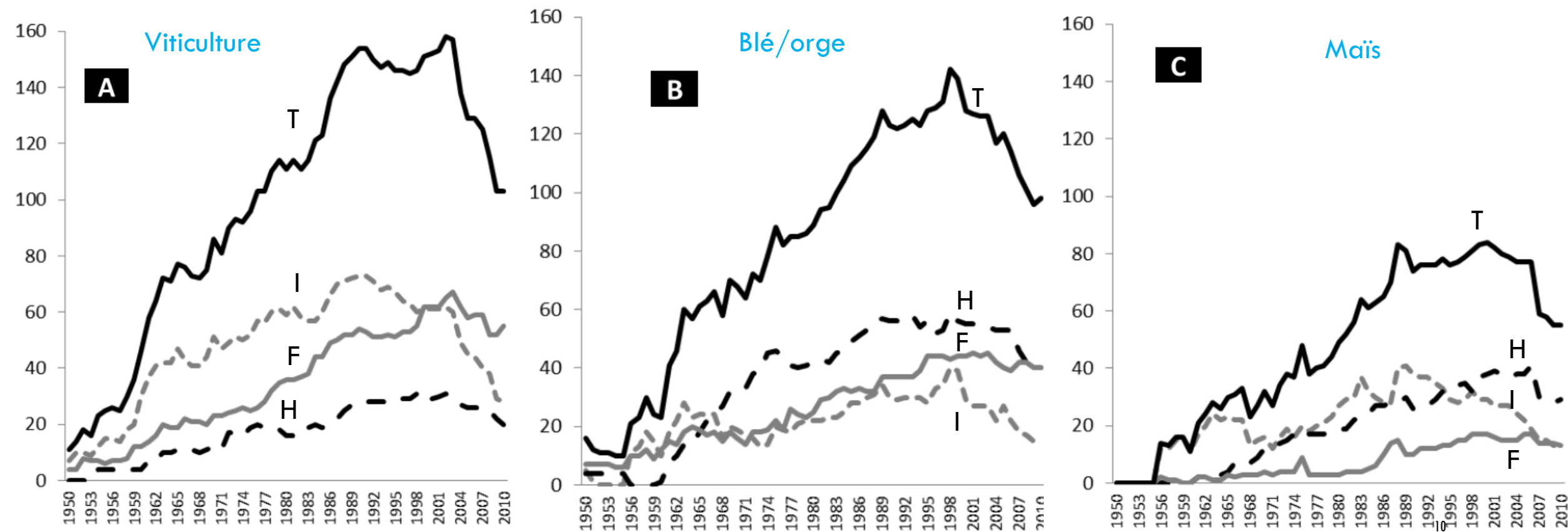
Figure 1.4 : Vente de pesticides (total en tonnes d'ingrédients actifs) dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : 1980/2007 Eurostat ; 2008/2011 UIPP)

UTILISATION DE PESTICIDES EN FRANCE

- Des expositions multiples et répétées à un large nombre de molécules sur une vie entière

(Source graphiques : Baldi, JEAE, 2017)

Nb molécules

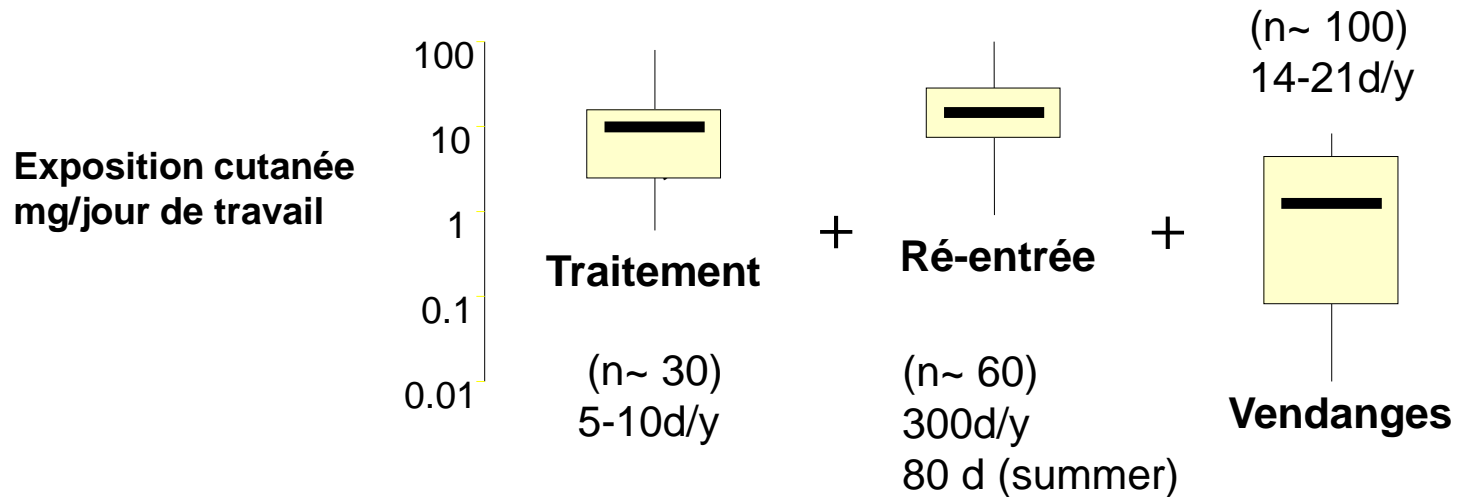


UTILISATION DE PESTICIDES EN FRANCE :

EXPOSITION DIRECTE MAIS AUSSI LORS DE LA MANIPULATION DES VÉGÉTAUX TRAITÉS

Exemple de la viticulture

	Women	Men
Secondaire (ré-entrée ± vendanges)	81%	31%
Direct uniquement (pesticide use)	0.4%	2%
Direct et secondaire	11%	60%
Pourcentage de personnes exposées?	92%	93%



PARAMÈTRES INFLUANT SUR L'EXPOSITION (DÉTERMINANTS)

- **exposition cutanée** >> exposition respiratoire
- phase : **préparation** (grandes cultures), **application** (viticulture), nettoyage
- effet du **nombre et de l'ordre des phases** (préparation)
- effet des **matériels de pulvérisation** (pulvérisateur porté ++ vs trainé)
- **incidents techniques** : débordements/projection/buses bouchées (grandes cultures)
- effet **protecteur de la cabine** (épandage viticulture), **gants** (préparation, nettoyage viticulture)

Lebailly et al. Ann Occup Hyg 2009 (céréales-applicateurs-pesticides)

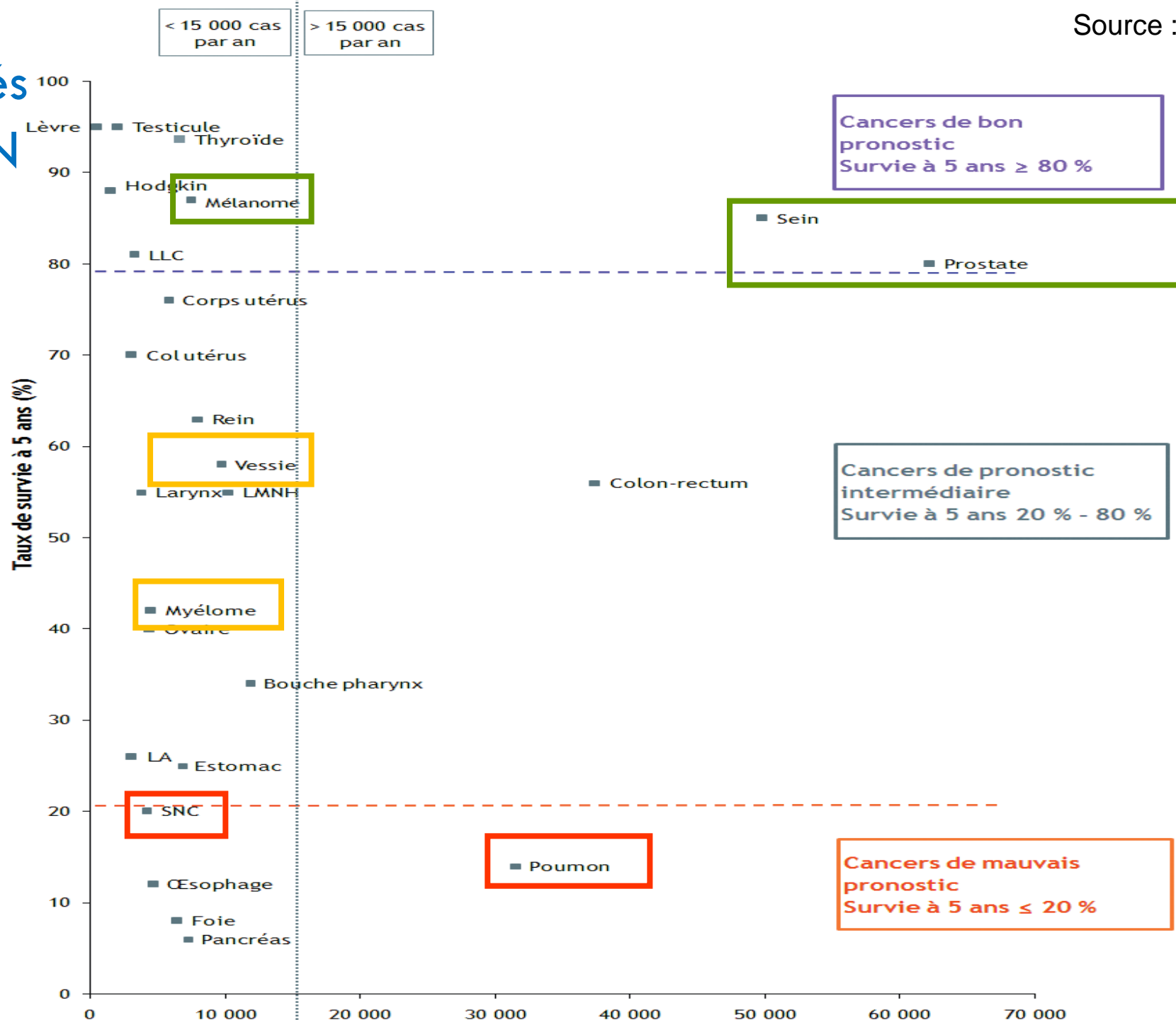
Baldi et al. J Expo Sci Environ Epidemiol 2012 (viticulture-applicateurs-pesticides)

Baldi et al. Environ Res 2014 (viticulture-ré-entrée-pesticides)

Cancers étudiés dans AGRICAN

+ Maladie de Parkinson

+ Asthme, bronchite chronique



CANCERS EN MILIEU AGRICOLE

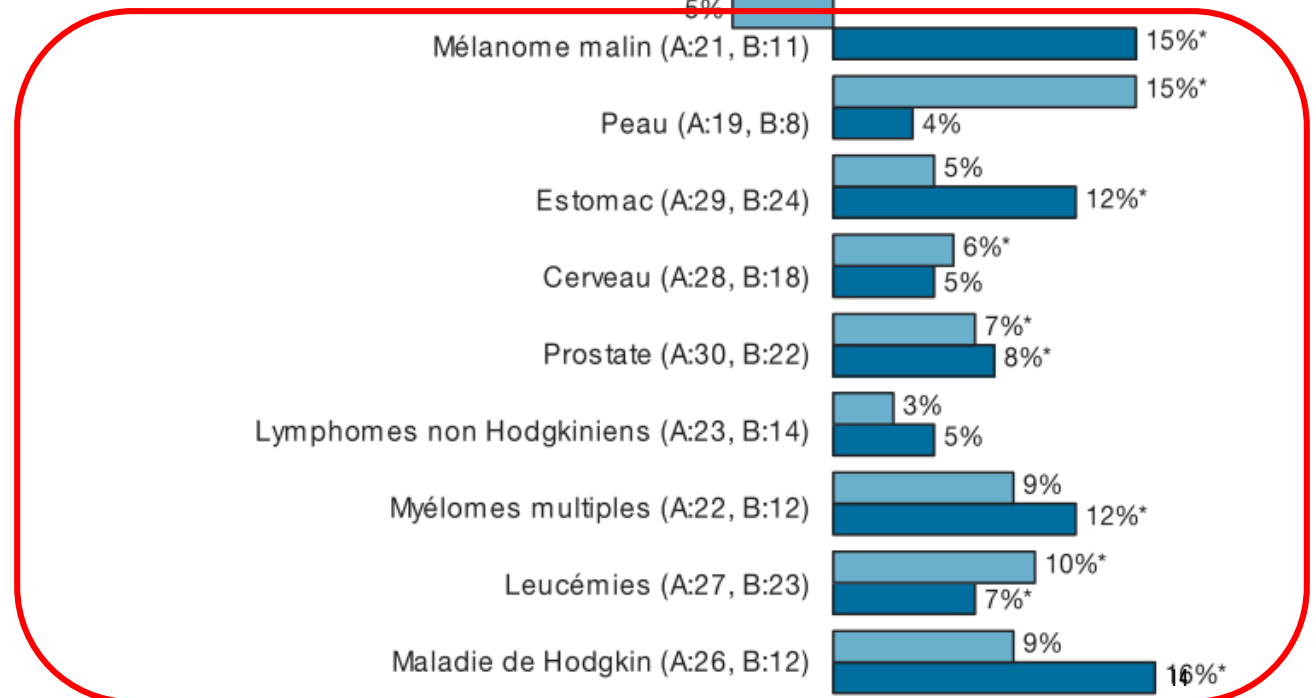
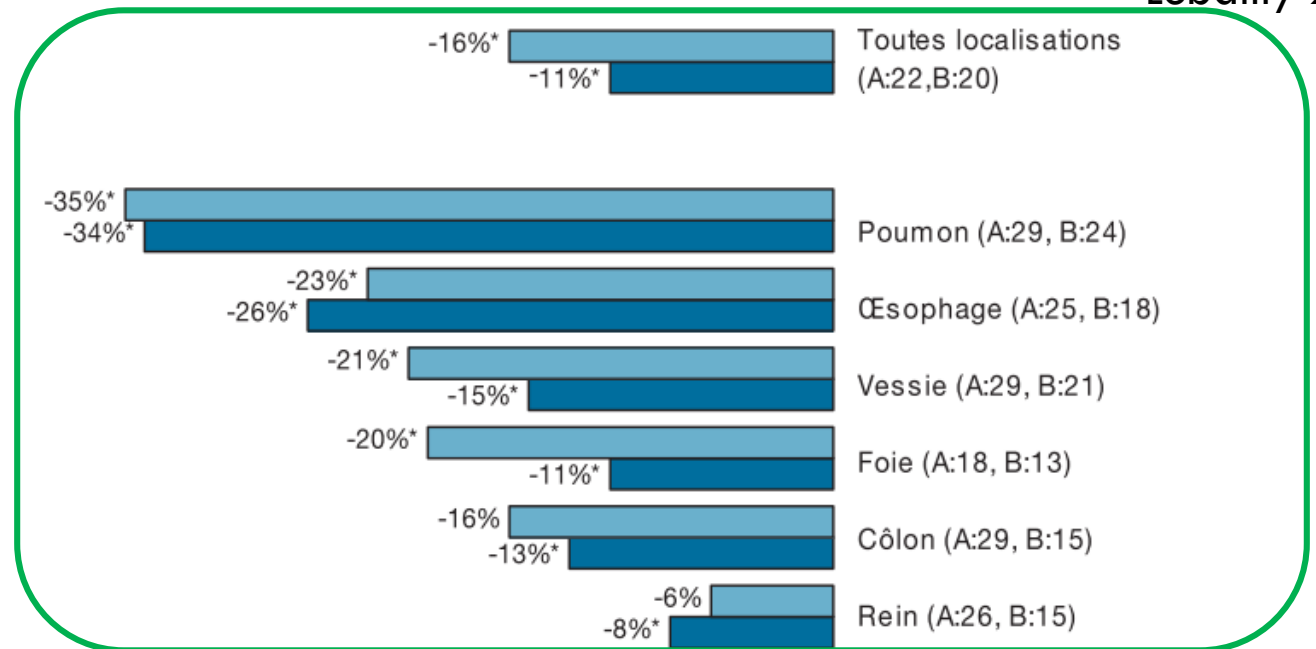
Revue de Blair 1992 et Acquavella 1998

(une trentaine d'études)

Moins de cancers (toutes loc confondues) en milieu agricole qu'en population générale
=> Cancers liés au tabac

Des risques augmentés pour les cancers hématologiques, le cancer des lèvres (+100%), de la peau, prostate, cerveau

En particulier chez les applicateurs de pesticides (prostate : +26%, LNH : +34%)



EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM (2013) : PESTICIDES : EFFETS SUR LA SANTE

Pathologies	Populations concernées	Présomption d'un lien
LNH	Agriculteurs, applicateurs, industrie de production	++
Cancer de la prostate	Agriculteurs, applicateurs, industrie de production	++
Myélome multiple	Agriculteurs, applicateurs	++
Maladie de Parkinson	Professionnelles et non professionnelles	++
Leucémies	Agriculteurs, applicateurs, industrie de production	+
Maladie d'Alzheimer/troubles cognitifs	Agriculteurs	+
Fertilité, fécondabilité	Populations professionnelles exposées	+
Maladie de Hodgkin, cancer du testicule, tumeurs cérébrales, mélanome cutané, SLA, troubles anxio-dépressifs		±

++ fort
 + modéré
 ± faible

EVALUATION DE LA CANCÉROGÉNICITÉ DE SUBSTANCES

PAR LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

4 groupes :

- Groupe 1 : cancérogène certain pour l'homme
- Groupe 2A : cancérogène probable pour l'homme
- Groupe 2B : cancérogène possible pour l'homme
- Groupe 3 : inclassable

		Etudes chez l'homme		
		Suffisantes	Limitées	Insuffisantes
Etudes chez l'animal	Suffisantes	Groupe 1	Groupe 2A	Groupe 2B
	Limitées	Groupe 1	Groupe 2B	Groupe 3
	Insuffisantes	Groupe 1	Groupe 2B	Groupe 3

LES PESTICIDES CLASSÉS PAR LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

Environ **70 molécules évaluées** sur 1 300 matières actives mises sur le marché

Classement	Pesticides
Groupe 1 (certain)	Arsenic, lindane
Groupe 2A (probable)	Captafol, dibromure d'éthylène Insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage/application), glyphosate, malathion, diazinon
Groupe 2B (possible)	ETU et sodio-orthophénylphénate Phytohormones et hexachlorohexanes (HCH) Aramite, chlordane, chlordécone, chlorothalonil , DDT, 1,2 dibromo chloro3 propane, paradichlorobenzene, dichlorvos, heptachlore, hexachlorobenzene, mirex, nitrofène, toxaphène, tetrachlorinfos , parathion
Groupe 3 (inclassable)	37 autres substances

ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : LES ÉTUDES DE COHORTE, UN OUTIL IMPORTANT

- Multitude des évènements de santé questionnés en milieu agricole
- Beaucoup d'études cas-témoins mais rareté de l'exposition professionnelle dans la population générale
- Temporalité
- Amélioration de la mesure de l'exposition
- Nécessité d'une taille élevée de cohorte si pathologies rares questionnées, analyse par sous-types histologiques,...
- Intérêt d'inclure une variété des populations (hommes, femmes, chefs d'exploitation, salariés)

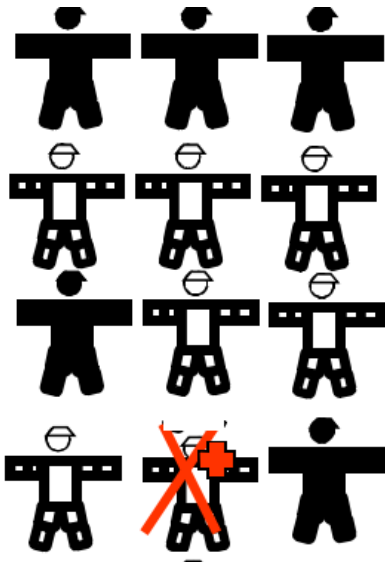
COHORTE : RECUEIL PROSPECTIF DE DONNÉES DE SANTE ET D'EXPOSITION



Suivi actif

T0 : inclusion : Constitution de la cohorte (questionnaire)

Qui est exposé?

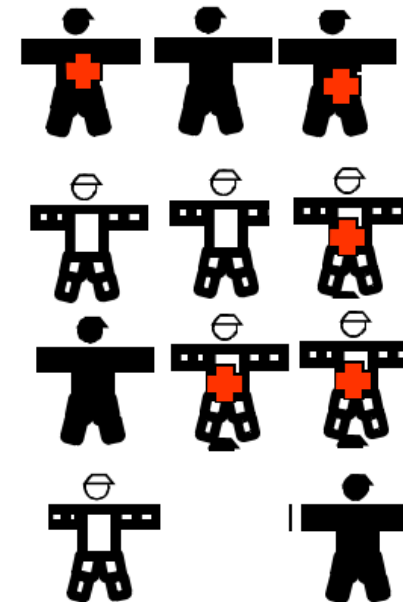


Exclusion des cas prévalents

Qui développe la pathologie (incidence)?

Qui décède?

Qui déménage?



Rapport de la proportion de cas incidents chez les exposés vs les non exposés

Calcul du risque relatif (RR) et de son IC 95%

Ex. RR=1,50

Risque X 1,5 ou

+150%

Suivi passif

L'AGRICULTURAL HEALTH STUDY : PREMIÈRE LARGE COHORTE D'UTILISATEURS DE PESTICIDES AUX USA



- **Utilisateurs** professionnels de pesticides (licence type certiphyto)
 - Agriculteurs** (n~50.000) **50 pesticides étudiés !**
 - Applicateurs **commerciaux** (n~5.000)
 - **Conjoints** d'agriculteurs (n ~30.000)
 - Iowa et Caroline du Nord donc céréaliers et polyculture-élevages
 - **Inclusion** : 1993 à 1997
 - **Suivi des expositions** tous les 5 ans environ
 - + **Score d'exposition !**
- > 200 publications !

LISTE DES PESTICIDES DANS L'AHS: MOLÉCULES LES PLUS FRÉQUENTES DANS LES 2 ÉTATS

HERBICIDES
Alachlore
Atrazine
Butylate
Chlorimuron-éthyle
Cyanazine
Dicamba*
2,4 D*
EPTC
Glyphosate*
Imazethypyr
Métolachlore
Métribuzine*
Paraquat
Pendiméthaline*
Huile de pétrole*
2,4,5 T
2,4,5 TP*
Trifluraline

INSECTICIDES
Aldicarbe
Aldrine
Carbofuran
Carbaryl
Chlordane
Chlorpyrifos* 
Coumaphos
Dichlorvos* 
Diazinon* 
Dieldrine
DDT
Heptachlore
Lindane
Malathion* 
Parathion
Perméthrine
Phorate
Terbufos
Toxaphène
Trichlorfon

FONGICIDES
Bénomyl
Captane*
Chlorothalonil*
Manèbe* / Mancozèbe*
Métalaxyl*
Zirame*

FUMIGANTS
Phosphure d'aluminium
Dibromure d'éthylène
CCI4 / CS2
Bromure de méthyle*

Publications AHS Spécifiques à des pesticides : 38 publications

Insecticides

Carbamates

Carbofuran (Bonner EHP 2005)

Carbaryl (Mahajan IJC 2007)

Mélanomes

Diazinon (Beane Freeman AJE 2005) (Alavanja 2014)
(Jones OEM 2015) (Lerro IJC 2015)

Poumons, leucémies, LF, ovaires

Malathion (Bonner AJE 2007) (Koutros AJE 2013)
(Lerro OEM 2015)

Prostate, thyroïde, LNH

Parathion (Bonner EHP 2017)

Poumons

Phorate (Mahajan EHP 2006)

Organophosphorés

OPs (Lerro OEM 2015)

Sein, Myélome Multiple (MM)

Terbufos (Bonner CCC 2010)

Colon, LNH, LF, prostate, sein

(Koutros AJE 2013) (Engel EHP 2017)

Coumaphos (Christensen EHP 2010)

Dichlorvos (Koutros CCC 2008)

Chlorpyrifos (Lee JNCI 2004) (Engel EHP 2017)

Rectum, pancréas, leucémies, cerveau, sein

Fonofos (Mahajan EHP 2006) (Koutros AJE 2013)

Leucémies, prostate

OCs (Purdue IJC 2006) OC (Louis EH 2017)

Leucémies, LNH, cancers en général, cerveau (gliome)

Aldrine (Purdue IJC 2006) (Koutros AJE 2013)

Colon, Prostate

Lindane (Purdue IJC 2006) (Alavanja 2014)

LNH, LF, cerveau (gliome), pancréas

(Louis EH 2017)

Organochlorés

DDT (Alavanja 2014)

LNH, LF, LCL, LCM, vessie

Dieldrine (Bonner EHP 2017) (Louis EH 2017)

Sein

Heptachlore (Koutros IJE 2016)

Vessie

Chlordane (Purdue IJC 2006) (Louis EH 2017)

Rectum, MM

Pyrethrinoïdes

Permethrin (Rusiecki EHP 2009) (Alavanja 2014)

MM

Publications AHS Spécifiques à des pesticides : 38 publications

Cancers associés

Metribuzin (Delancey AE 2009)
Pendimethalin (Hou Epidemio 2006) (Bonner EHP 2017)
Trifluralin (Kang Env Res 2008)
Dicamba (Samanic EHP 2006)
EPTC (Van Bommel EHP 2008)
Butylate (Lynch Env Res 2009)
Paraquat (Park IJOEH 2009)
Glyphosate (De Roos EHP 2005) (Andreotti JNCI 2017)
Chlorimuron ethyl (Bonner EHP 2017)
2,4 D (Koutros IJE 2016)
Alachlor (Lee AJE 2004)
Metolachlor (Rusiecki IJC 2006) (Silver IJC 2015)
Acetochlor (Lerro IJC 2015)
Imazethapyr (Koutros IJC 2009) (Koutros IJE 2016)
Imazaquin (koutros IJE 2016)
Phorate (Mahajan EHP 2006)
Atrazine (Rusiecki JNCI 2004)
Cyanazine (Lynch EHP 2006)
Imazaquin (Koutros IJE 2016)
Chloramben (Koutros IJE 2016)
Diclofop méthyl (Koutros IJE 2016)
Sethoxydim (Koutros IJE 2016)

Poumons, rectum, pancréas
Colon
Colon
Pancréas, colon, leucémie

Poumons
Vessie
Vessie

Poumons, colorectal
Colon proximal, vessie
Vessie

Poumons

Vessie
Vessie
Vessie

Captan (Greenburg CCC 2008)
Chlorothalonil (Mozzachio Env Res 2008)

Herbicides

Fongicides

OBJECTIFS D'AGRICAN

- ➔ Estimer les risques de cancers (et autres pathologies) dans chaque secteur agricole
 - **Quels sont les secteurs et tâches** (notamment l'exposition aux pesticides) à risque ? (force de l'association, relation avec la durée d'exposition => gradient?)
- ➔ Quels **pesticides** associés à quelles maladies ?
 - A ce jour : focus sur cancer de la prostate, du poumon, de la vessie, maladie de Parkinson
 - Force de l'association, relation avec la durée?, persistance après ajustement sur d'autres molécules?
 - Rôle des EPI, de la période d'exposition, du matériel de traitement...

LA COHORTE AGRICAN: MATÉRIELS ET MÉTHODES



Inclusion (2005-2007)

- 182 000 sujets (H/F)
- ≥ 18 ans en 2004, affiliés ≥ 3 ans à la MSA
- Résidence dans 1 des 11 départements couverts par un registre de cancers



Suivi

- Cas de cancers : par les registres de cancers (ICDO-3)
- Décès : MSA, Registre National d'Identification des Personnes Physiques, CépiDC
- Déménagement : MSA, La Poste

Questionnaire

- Travail agricole
- Année de début

Avez-vous travaillé dans les secteurs agricoles suivants ?	Avez-vous réalisé <u>vous-même</u> les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Surface minimale (en ha)	Surface maximale (en ha)
<input type="checkbox"/> Non Vigne :	<input type="checkbox"/> Petites façons (taille et autres travaux manuels)	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □	□ □ □
	<input type="checkbox"/> Traitements pesticides ou herbicides	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □	□ □ □

Questionnaire de suivi (2015-2018) – 90 000 répondants (60%)

- Mise à jour des tâches de l'inclusion (notamment l'utilisation de pesticides)
- Recueil de davantage de déterminants de nuisances
- Recueil de nouvelles nuisances (conduite tracteur diesel, désherbage inter-culture...)

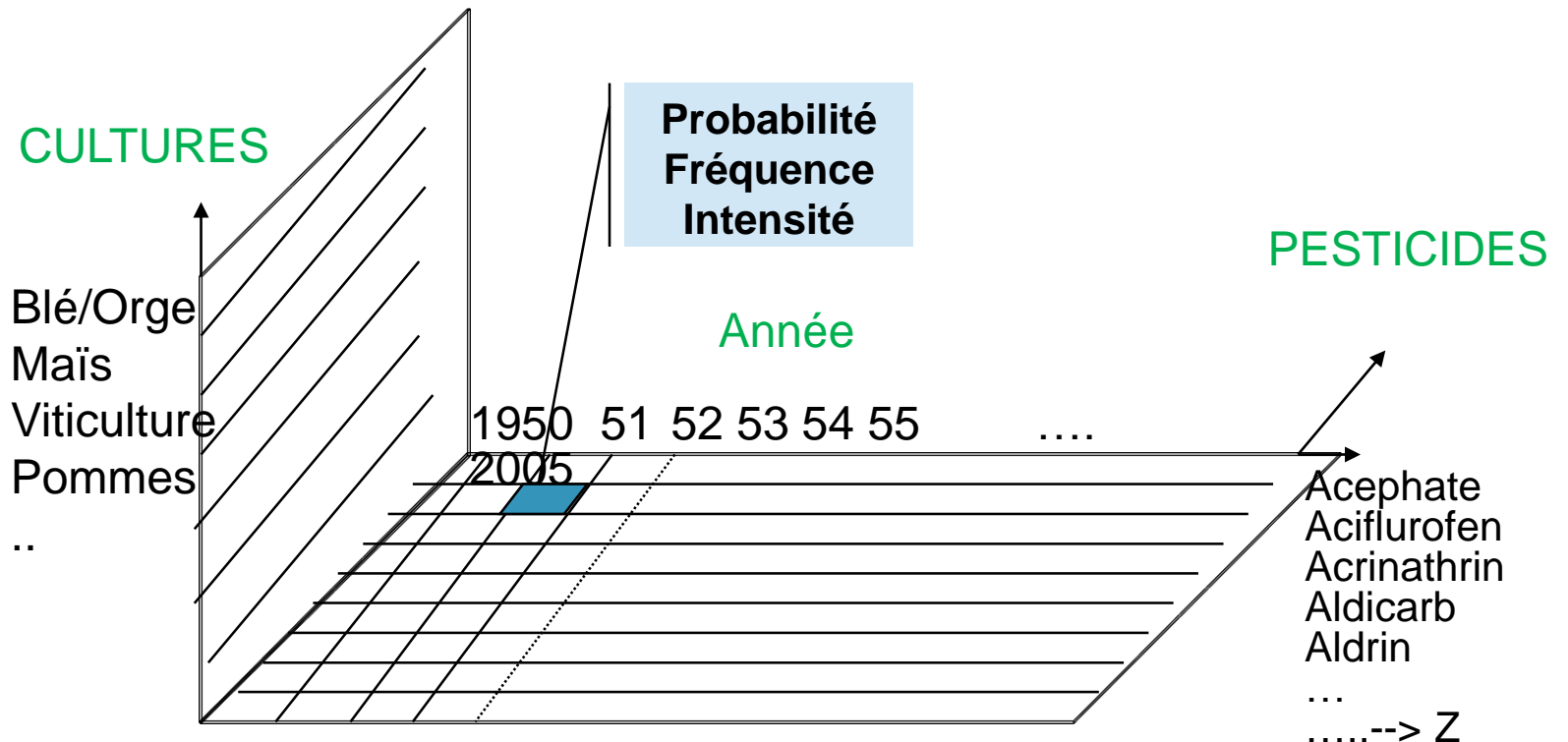
PESTIMAT : MATRICE CULTURES-EXPOSITION

Actuellement 530 molécules : 160 fongicides, 160 herbicides, 209 insecticides

Insecticides (N=228)		
Name of the group*	Mode of action	Main active ingredients
0 Arsenicals (N=5)		Lead/Aluminum/ Sodium/Calcium/ Copper Arsenate
1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Organochlorines & Carbinols (N=19)	GABA-gated chloride channel agonists & Na channel modulation
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Organophosphates (N=78)	Acetylcholinesterase inhibition
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Carbamates (N=19)	Acetylcholinesterase inhibition
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Pyrethrinoids (N=24)	Sodium channel modulation
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Néonicotinoïdes (N=4)	Nicotinic acetylcholine receptor agonists
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Benzoylureas (N=6)	Inhibition of chitin biosynthesis
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8	Others (N=60)	

Indicateur d'exposition = Probabilité X Fréquence X Intensité

Chaque année de 1950 à ...



RESULTATS

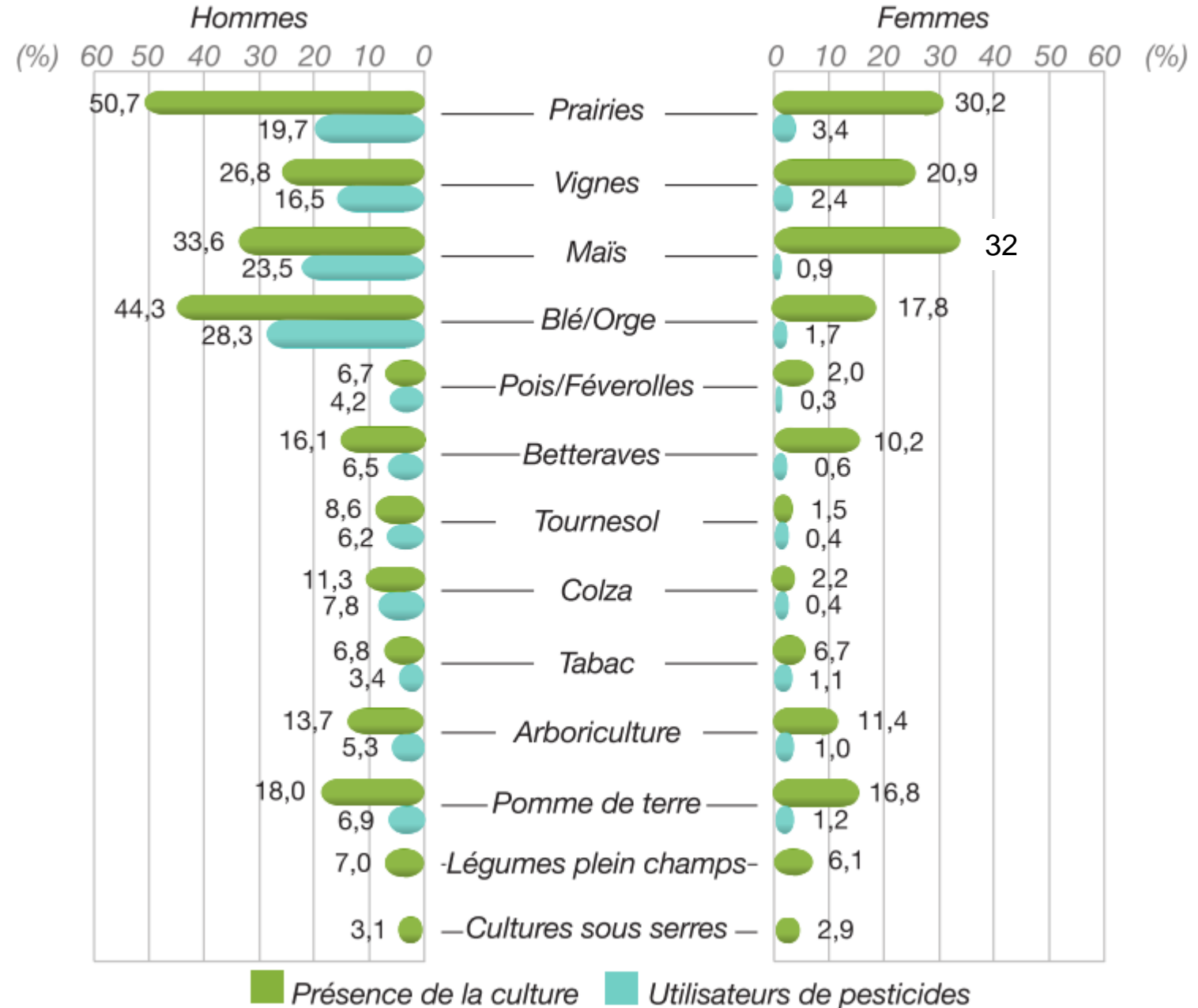
46% et **54%**
de femmes d'hommes
ont participé à la cohorte Agrican

64 ans
âge moyen
des participants
au début de l'étude

en moyenne
28 ans
de cotisations
à la MSA
pour l'ensemble
des participants

Bulletin d'information
d'AGRICAN n°1 et 2

ACTIVITÉS AGRICOLES ET % D'EXPOSITION AUX PESTICIDES DANS AGRICAN



COMPARAISON DE L'INCIDENCE DE CANCERS AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE (LEMARCHAND, CANCER EPIDEMIOLOG, 2017)

Incidence jusqu'en 2011

HOMMES
-1%
7304 cas

FEMMES
-2%
3763 cas

-42% POUMON
625 hommes



-13% COLON
609 hommes



-33% VESSIE
278 hommes



+7% PROSTATE
2538 hommes



+9% LYMPHOME NON HODGKINIEN
644 hommes



[+38% MYELOME MULTIPLE
157 hommes]



POUMON -34%
150 femmes



SEIN -11%
1086 femmes



MELANOME DE LA PEAU +23%
169 femmes



MYELOME MULTIPLE +26%
97 femmes

LE CANCER DE LA PROSTATE : ACTIVITÉS ET TÂCHES DANS AGRICAN

(LEMARCHAND, SCAND J WORK ENVIRON HEALTH, 2016)

Environ 1 500 cas incidents (inclusion-2009)

Des associations avec l'exposition aux pesticides :

- Utilisation d'insecticides sur animaux (bovins)
- Utilisation sur culture (arboriculture, tabac, blé/orge)
- Exposition secondaire (en arbo?)

Des associations avec d'autres tâches:

- Foins
- Elevage de porcs
- Tâches sur pomme de terre





CANCER DE LA PROSTATE ET INSECTICIDES ORGANOCHLORÉS

(LEMARCHAND, EN PRÉPARATION)

Environ 1 500 cas incidents jusqu'en 2009, 18 organochlorés testés

Tout OC: **x 1,2**

Sans port de gants : **x 1,2**

Age 1ère expo <20 ans : **x 1,3**

OC	n crops	Year					n years	
		1950-1959	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999		2000-2009
Aldrin	3							18
Chlordane	5							23
Dieldrin	2							19
Heptachlor	4							18
DDD	4							15
DDT	5							25
Methoxychlor	1							15
Perthane	1							12
Endosulfan	6							46
Toxaphene	2							30
HCH	4							20
Lindane	6							49
SPC	1							7
Chlorofenethol	2							9
Chlorobenzilate	2							14
Chloropropylate	2							5
Bromopropylate	2							33
Dicofol	2							50

Augmentations significatives de risque
(7 molécules/18) de 1,2 à 1,4 pour

- l'aldrine (1 étude, effet retrouvé)
- le chlordane (2 études, non retrouvé)
- le dieldrine (2 études, non retrouvé)
- l'heptachlore (3 études, effet retrouvé 1 étude)
- le DDD (aucune étude)
- le DDT
- le toxaphène (1 étude, non retrouvé)
- le HCH (aucune étude)
- le lindane

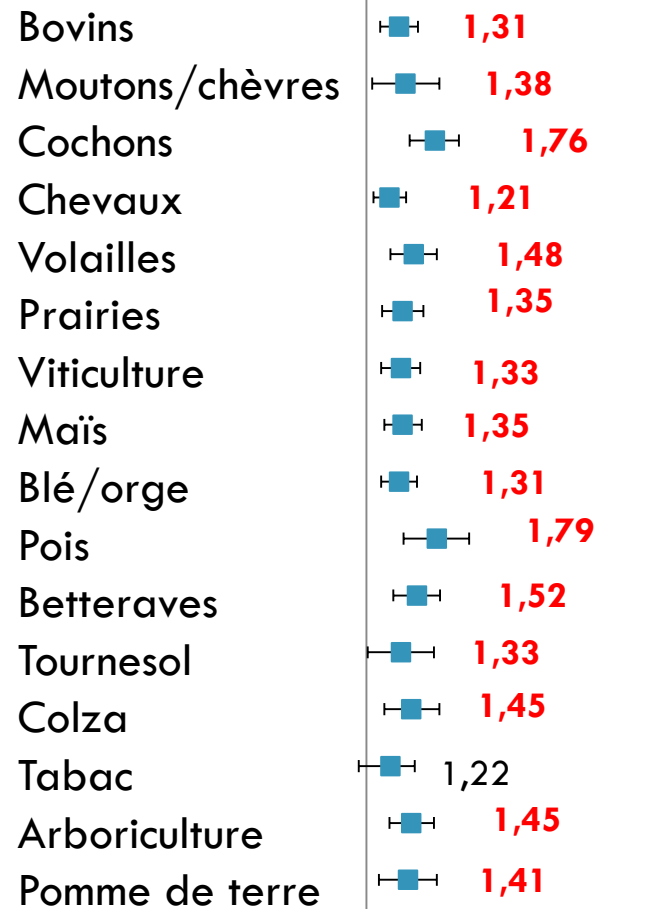
PARKINSON ET ACTIVITÉS ET TÂCHES ET 14 MOLÉCULES

(POUCHIEU, INT J EPIDEMIOL, 2017)

Environ 1730 cas
prévalents

Risques augmentés dans
toutes les activités
agricoles

Pesticides sur animaux/cultures



Ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau de formation, le statut tabagique et la consommation d'alcool

Fongicide

Dithiocarbamates*

Mancozeb x 2,4 (1 méta-analyse)
Maneb x 2,0 (1 méta-analyse)
★ Metiram x 2,1 (durée ≥14 ans : x 1,8)

Rotenone* x 1,4
(1 étude)
Paraquat* x 2,0
(1 méta-analyse)



PESTICIDES

Fongicides
Dithiocarbamates*

★ Mancopper x 1,5 (durée ≥ 17 ans : x 1,6)
Cupreb x 1,3 (aucune étude)
Ferbam x 1,6 (aucune étude)
Zineb x 1,5 (aucune étude)
Ziram x 1,5 (aucune étude)

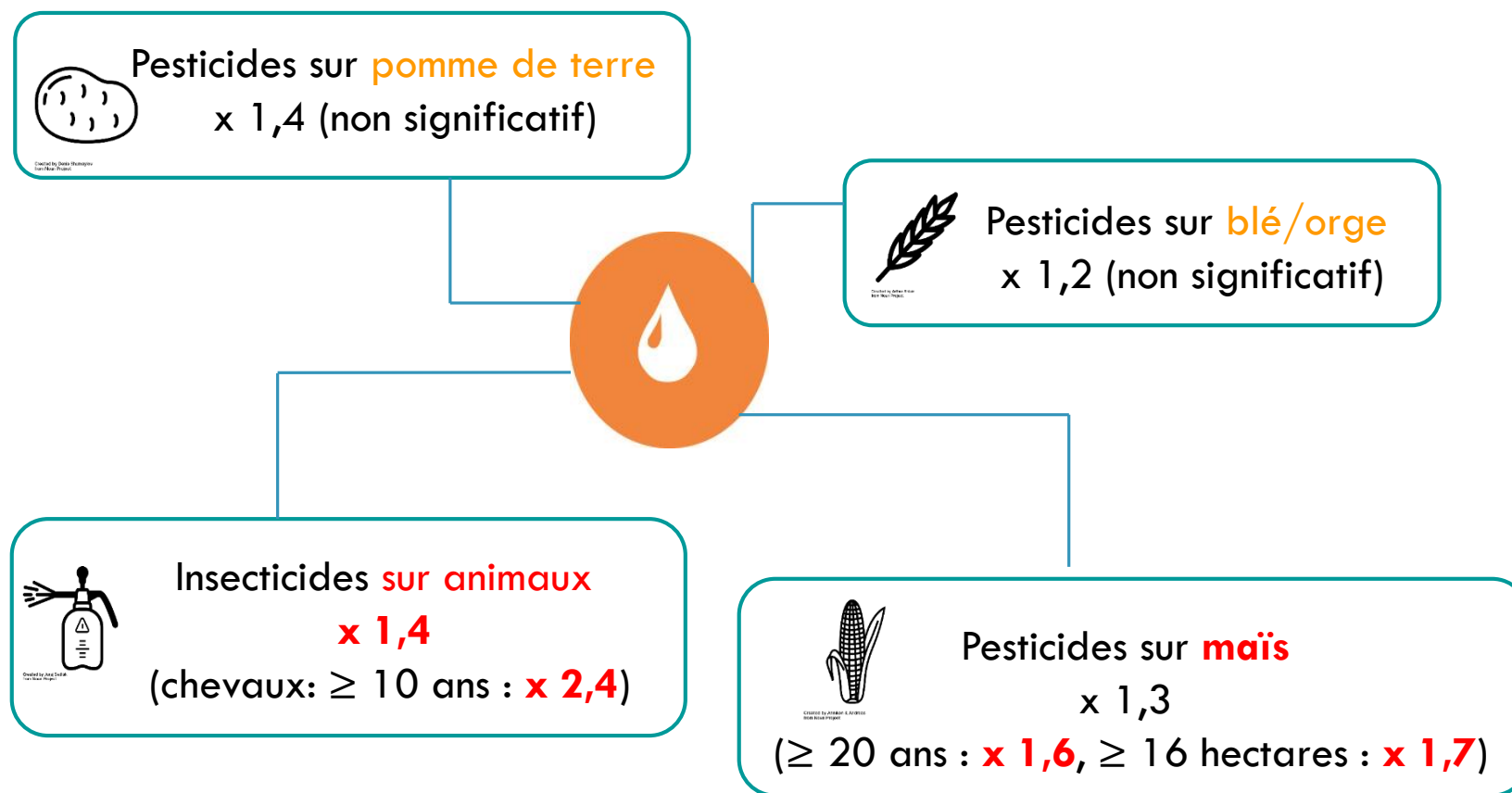
★ Effet durée

* Ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau de formation, le statut tabagique et la consommation d'alcool et la co-exposition aux molécules

MYÉLOME MULTIPLE: ACTIVITÉS ET TÂCHES DANS AGRICAN (TUAL, EN PRÉPARATION)



Environ 300 cas incidents jusqu'en 2013



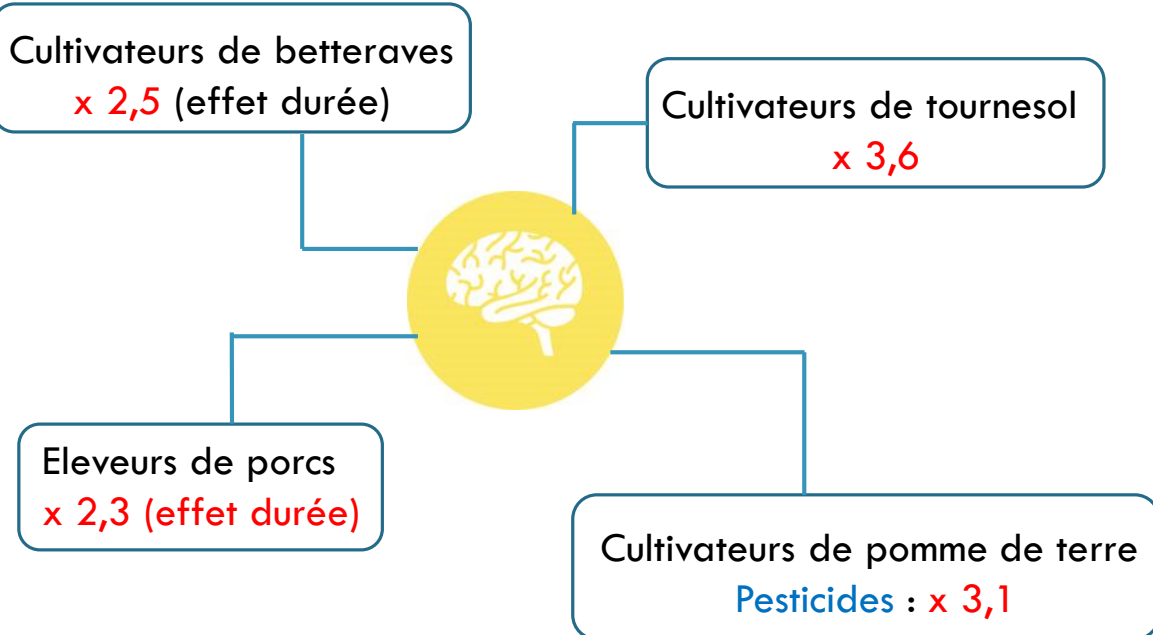


TUMEURS CÉRÉBRALES ET ACTIVITÉS ET TÂCHES

(PIEL, INT J CANCER, 2017)

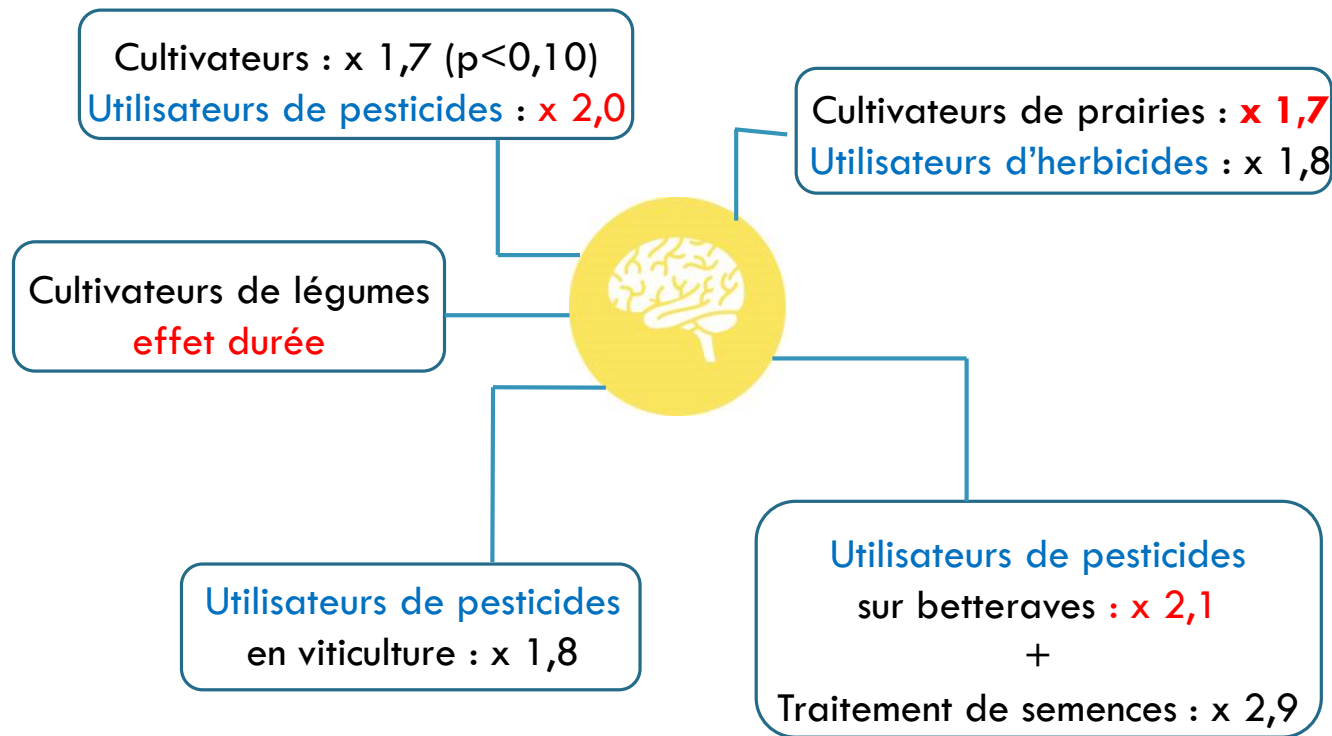
Méningiomes

~90 cas incidents jusqu'en 2011



Gliomes

~130 cas incidents jusqu'en 2011



MÉLANOMES ET ACTIVITÉS ET TÂCHES (VANNIER, EN PRÉPARATION)



347 mélanomes (fin suivi 2011)

Risques augmentés



Elevage de **porcs**
≥40 ans x1,7



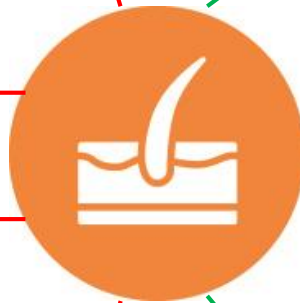
Arboriculture : x 1,7
≥ 40 ans : x 2,5
Pesticides



Culture sous **serres** : x 1,9
≥ 30 ans : x 3,8



Culture de **légumes**
≥ 20 ans : x 1,9



Risques diminués

Elevage de **bovins**
Traite ≥ 40 ans : x 0,5



Prairie
≥ 30 ans : x 0,5



Culture de **blé/orge**
Semis ≥ 30 ans x 0,6



CANCERS PULMONAIRES *(TUAL, AM J EPIDEMIOLOG, 2017; BOULANGER, EN PRÉPARATION)*

900 cancers poumon jusqu'en 2013

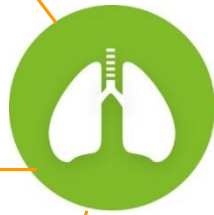
Elevages : **bovins et chevaux** : x 0,6 (adénocarcinomes, enfance, persistance après l'arrêt), **cochons** : x 1,7

261 épidermoïdes

Arboriculture
Taille : x 1,4

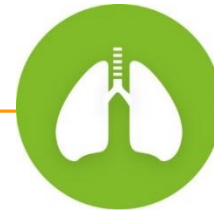
Culture de betteraves
Semis : x 1,5

Traitements sur semence
Betteraves : x 1,6
Colza : x 1,8



341 adénocarcinomes

Viticulture et
quelques tâches
x 1,4



99 cancers à petites cellules

Pois et
Toutes tâches :
x 1,7 à 2,4
Pesticides sur pois
x 2,4



Dinitroanilines :
Benfluraline : x 1,3



Arsenic : x 1,5

Dinitroanilines :
Oryzaline : x 1,3



Dinitroanilines :
Benfluraline : x 4



SEIN ET ACTIVITÉS ET TÂCHES (LEMARCHAND, EN PRÉPARATION)

Fin 2011 : 740 cancers du sein chez les femmes post ménopausées

Risques augmentés



Culture de **pois fourragers**

≥ 30 ans : x 2,4

Récolte : x 1,7

Légère augmentation associée (x1,2)



Culture de **betteraves**



Culture de **légumes**



Culture de **colza**



Risques diminués

Elevage de **bovins**

≥ 40 ans : x 0,7)



VESSIE ET ACTIVITÉS ET TÂCHES

(BOULANGER, INT ARCH OCCUP ENVIRON HEALTH, 2017)

Fin 2009 : 179 cancers de la vessie

Des risques augmentés avec :

- **Légumes plein champ** : x 1,9
(≥ 30 ans : x 2,5)
- **Serres**: x 2,0
(≥ 2000 ha : x 4,5)



Des suggestions :

- Semis de **pois** : x 1,8
- Semis de **colza** : x 1,6
- Exposition aux **pesticides arsenicaux** : x 1,8

SYNTHESE (NOVEMBRE 2017)



P : Pesticides

	Elevages					Cultures													Pesticides
	Bovins	Chevaux	Cochons	Chèvres/Moutons	Volailles	Prairies	Blé/orge	Maïs	Viticulture	Pomme terre	Betteraves	Arboriculture	Pois	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Légumes	Pesticides spécifiques
Prostate	P		Avec durée			Avec durée	P			Avec durée		P				P			7 insecticides OC/18
Parkinson	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	Sans durée	Sans durée	2 dithiocarbamates/11 Roténone, paraquat
Myélome		P					P	P		P									
Cerveau			Avec durée			P				P	P								
Mélanome	RR < 1	P	Avec durée			RR < 1	RR < 1			Suggestion		P					Avec durée		
Poumons	RR < 1	RR < 1	Avec durée				RR < 1	RR < 1	Suggestion			P	P	P					Arsenic, 1 herbicide dinitroaniline
Sein (F)	RR < 1												Avec durée		Suggestion	RR < 1		Suggestion	
Vessie												Suggestion	Suggestion				Avec durée	Avec durée	

SYNTHESE : EN BREF

Lien (expertise INSERM)	Maladies	Littérature	
		Conforme aux hypothèses	Nouvelles hypothèses
++	Cancer de la prostate	Pesticides Aldrine, heptachlore, DDT	<ul style="list-style-type: none"> - Insecticides sur animaux - Exposition secondaire en arbo - Foins - Pomme de terre / tabac - Porcs
++	Maladie de Parkinson	Pesticides Manèbe/mancozebe Paraquat, Roténone	<ul style="list-style-type: none"> - D'autres dithiocarbamates - Insecticides dans les élevages
++	Myélome multiple	Pesticides (maïs)	<ul style="list-style-type: none"> - Insecticides sur animaux - Désinfection locaux
±	Tumeurs cérébrales	Pesticides	<ul style="list-style-type: none"> - Porcs (méningiomes)
±	Mélanome cutané		<ul style="list-style-type: none"> - Pesticides : Arboriculture - Serres

SYNTHESE : EN BREF

NON EXPERTISÉ (INSERM)

Maladies	Littérature	
	Conforme aux hypothèses	Nouvelles hypothèses
Cancer du poumon	Effet protecteur de l'élevage bovins	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition enfance - Protection après arrêt - Insecticides sur bovins - Pois fourragers - Viticulture - Benfluralin
Cancer du sein		<ul style="list-style-type: none"> - Bovins (inverse) - Pois fourragers
Cancer de la vessie	Arsenic	<ul style="list-style-type: none"> - Légumes, serres

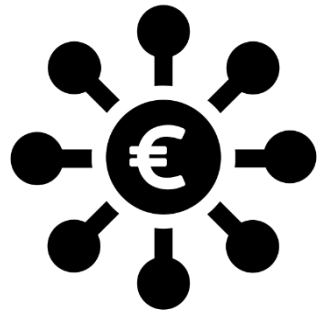
CANCERS ET PESTICIDES SPECIFIQUES

Maladies	AHS*	AGRICAN
Prostate	Aldrine, lindane, heptachlore, fonofos	Aldrine, chlordane, dieldrine, heptachlore, DDD, HCH
Poumon	Atrazine, chlorimuron-ethyl, DDT, diazinon, dieldrine, parathion, pendimethaline	Arsenic, benfluralin
Vessie	Alachlore, imazethapyr, imazaquin	Arsenic

* Associations significatives ou suggestions

PERSPECTIVES

- ➔ Augmentation du nombre de cas incidents chaque année (2000 nouveaux cancers/an)
- ➔ Nuisances :
 - Pesticides : amélioration des connaissances sur rôle de l'exposition aux pesticides sur les cancers hématologiques (thèse d'Université), sur les cancers de la prostate et du sein (post-doctorat), les tumeurs cérébrales (thèse d'Université)
 - Autres nuisances : cancers pulmonaires (mesures d'aérocontaminants, questionnaire de suivi)
- ➔ Etiologie d'autres cancers rares et peu documentés : sarcomes des tissus mous, cancer du sein
- ➔ Amélioration des indicateurs de santé : maladie de Parkinson (incidence, consommation de médicaments), pathologies respiratoires (mesures spirométriques)



Created by Gregor Cresnar
from Noun Project

PRINCIPAUX FINANCEURS

- Agence Française de Biodiversité/ONEMA
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
- Centre François Baclesse Comprehensive Cancer Centre
- Fondation de France (Mr Edouard Serres)
- Institut National de Médecine Agricole
- Ligue Contre le Cancer (Nationale and Comités du Calvados, de l'Orne, de la Manche, du Maine et Loire et de Paris)
- Mutualité Sociale Agricole (caisse centrale et caisses des Alpes du Nord, de l'Alsace, de Bourgogne, des Côtes Normandes, de Franche Comté, de Gironde, de Loire-Atlantique Vendée, de Midi Pyrénées Nord, de la Picardie)

REMERCIEMENTS

Unité ANTICIPE, Caen

Equipe EPICENE, Bordeaux



MSA

E. Wavelet (MSA Loire Atlantique-Vendée), M. Gagey (Caisse Centrale MSA), M. Delanoë (MSA Midi Pyrénées Nord), E. Krencker (MSA Alsace), B. Ladépêche (MSA Gironde), J.J. Laplante (MSA Franche Comté), D. Lenoir (MSA Bourgogne), P. Pouzet (MSA Côtes Normandes), A. Paumier (MSA Picardie), E. Rigaud, A.C. Crémieux, S. de la Fabregue, (Caisse Centrale MSA), O. Surot (MSA Alpes du Nord)

FRANCIM réseau

A. Woronoff (Doubs), G. Coureau (Gironde), M. Colonna (Isère), F. Molinié (Loire-Atlantique-Vendée), S. Bara (Manche), M. Velten (Bas-Rhin), E. Marrer (Haut-Rhin), O. Ganry (Somme), P. Grosclaude (Tarn)

AGRICOH consortium

PUBLICATIONS SUR AGRICAN

Pouchieu C, Piel C, Carles C, Gruber A, Helmer C, Tual S, Marcotullio E, Lebaillly P, Baldi I. Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *International Journal of Epidemiology* (sous presse)

Tual S, Lemarchand C, Boulanger M, Dalphin JC, Rachet B, Marcotullio E, Velten M, Guizard AV, Clin B, Baldi I, Lebaillly P. Lower lung cancer risks in cattle and horse farming in the AGRICAN cohort. *American Journal of Epidemiology* 2017 Aug 15;186(4):463-472.

Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, Perrier S, Belot A, Velten M, Guizard AV, Marcotullio E, Monnereau A, Clin B, Baldi I, Lebaillly P; AGRICAN group. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol.* 2017 Aug;49:175-185.

Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, Boulanger M, Gruber A, Rondeau V, Marcotullio E, Lebaillly P, Baldi I; AGRICAN group. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer.* 2017 Nov 1;141(9):1771-1782.

Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, Guizard AV, Velten M, Marcotullio E, Baldi I, Clin B, Lebaillly P. Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRiculture and CANcer cohort. *Int Arch Occup Environ Health.* 2017 Feb;90(2):169-178.

Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Guizard AV, Velten M, Rigaud E, Baldi I, Lebaillly P. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2016 : 42(2) :144-52

Tual S, Silverman DT, Koutros S, Blair A, Sandler DP, Lebaillly P, Andreotti G, Hoppin JA, Beane Freeman LE. Use of Dieselized Farm Equipment and Incident Lung Cancer: Findings from the Agricultural Health Study Cohort. *Environ Health Perspect.* 2016 ; 124(5):611-8

Levêque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebaillly P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005-2009 period. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(1):61-73.

Lecluse Y, Comby E, Mariotte D, Tual S, Le Mauff B, Lebaillly P, Gauduchon P. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) among farmers involved in open field farming and/or cattle breeding in France. *Leuk Lymphoma.* 2015:1-4.

Baldi I, Robert C, Piantoni F, Tual S, Bouvier G, Lebaillly P, Raherison C. Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(4-5):435-42.

Tual S, Clin-Godard B, Lévêque-Morlais N, Raherison C, Baldi I, Lebaillly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis : findings from the AGRICAN Cohort. *Ann Epidemiol.* 2013; 23(9):539-45