

Indicateurs d'exposition aux pesticides dans les études épidémiologiques: exemple de l'étude PHYTONER sur les troubles neurocomportementaux

Baldi I. ^{1,2,3}, Lebailly P. ^{4,5,6}

1. Univ. Bordeaux, ISPED, Laboratoire Santé Travail Environnement, F-33000 Bordeaux, France,
2. INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France,
3. CHU de Bordeaux, Service de Médecine du Travail, F-33000 Bordeaux, France,
4. INSERM, UMR1086-Cancers et Préventions, F-14000 Caen, France,
5. Univ. Caen Basse-Normandie, F-14000 Caen, France,
6. Centre François Baclesse, F-14000 Caen, France

Correspondance : Isabelle.Baldi@isped.u-bordeaux2.fr

Résumé

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent un lien entre les expositions professionnelles aux pesticides et la survenue d'effets de santé, à court ou à long terme. Parmi ces effets, la survenue de troubles neurologiques tels que les troubles neuro-comportementaux (altérations de la mémoire, de l'attention,...) sont aujourd'hui une préoccupation de santé publique. Depuis 1997, le projet épidémiologique PHYTONER porte sur la santé neurologique d'une cohorte de 927 ouvriers viticoles de Gironde. Il étudie le lien entre les perturbations observées et l'exposition des travailleurs aux pesticides au cours de leur vie professionnelle. Dans le cadre de ce projet, une réflexion spécifique a été menée concernant l'estimation des expositions aux pesticides. Des indicateurs d'exposition ont été mis au point grâce au développement d'une matrice culture-exposition (PESTIMAT) et d'études d'exposition en champs (PESTEXPO). L'application de ces outils, s'appuyant sur des probabilités, des fréquences et des intensités d'exposition, a permis de mieux caractériser les risques de troubles neuro-comportementaux parmi les sujets professionnellement exposés aux pesticides dans la cohorte PHYTONER. Elle ouvre également des perspectives dans le cadre d'autres études épidémiologiques.

Mots-clés : exposition, pesticides, épidémiologie, matrice culture-exposition, études en champs, effets neurologiques

Abstract: Indicators of exposition to pesticides in epidemiological studies: example of Phytoneer study on neurobehavioral disorders

Numerous epidemiological studies suggest a link between occupational exposure to pesticides and the occurrence of acute or chronic health effects. Among these health outcomes, the occurrence of neurological disorders such as neurobehavioral effects (memory, attention disturbances...) has become a public health concern. Since 1997, the PHYTONER cohort follows the neurological health of 927 vine-workers in Gironde. It studies the relationship between the neurological disturbances and the occupational exposure of workers to pesticides. In this project specific efforts were developed for estimating pesticide exposure. Exposure parameters were assessed with the help of a crop-exposure matrix (PESTIMAT) and algorithms calculated from field studies (PESTEXPO). The application of these tools, based on probabilities, frequencies and intensities of exposure, helped to better characterize the risk of neurobehavioral disorders among subjects occupationally exposed to pesticides in the cohort PHYTONER. It also opens perspectives in the context of other epidemiological studies.

Keywords: exposure, pesticides, epidemiology, crop-exposure matrix, field studies, neurological diseases

Introduction

L'exposition professionnelle, présente ou passée, aux pesticides concerne en France une population très nombreuse, dépassant deux millions de personnes. Dans ce contexte, la connaissance des effets de santé potentiels de ces expositions, même modérées, apparaît tout particulièrement importante du point de vue de la santé publique. De manière générale, la connaissance des expositions est un élément clé en épidémiologie environnementale. Cette dernière nécessite à la fois de bien caractériser la nature des substances auxquelles les utilisateurs ont été exposés mais aussi de pouvoir quantifier les expositions afin de déterminer des niveaux de risque en fonction des doses. Les difficultés sont particulièrement importantes dans le domaine des pesticides, compte tenu de leur grande diversité (total cumulé de plus de 1000 matières actives homologuées en France), de l'hétérogénéité des activités et des pratiques agricoles, de la fréquence des associations (de matières actives, d'adjuvants, d'impuretés,...), de l'usage concomitant de plusieurs produits dans une même saison de traitement et d'un nombre encore plus grand au cours d'une vie professionnelle, des variations au cours du temps des produits disponibles sur le marché et de leurs préconisations, de la diversité des pratiques individuelles, de la méconnaissance des substances manipulées pour une partie des utilisateurs ou des personnes exposées, et enfin de l'absence de traçabilité ou d'archivage organisé des utilisations.

Un nombre conséquent d'études épidémiologiques ont néanmoins porté sur les risques de cancer, de maladies neurologiques, ou encore de troubles de la reproduction. Il existe par ailleurs des arguments en faveur de pathologies respiratoires, immunologiques ou dermatologiques. Les recherches épidémiologiques menées au cours des dernières décennies sur le rôle des expositions chroniques aux pesticides dans la survenue de troubles neurologiques tels que les troubles neurocomportementaux (altérations de la mémoire, de l'attention,...) les maladies neuro-dégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique) et les troubles anxio-dépressifs convergent globalement vers une élévation du risque pour les populations exposées. La Figure 1 présente une synthèse des résultats de ces études.

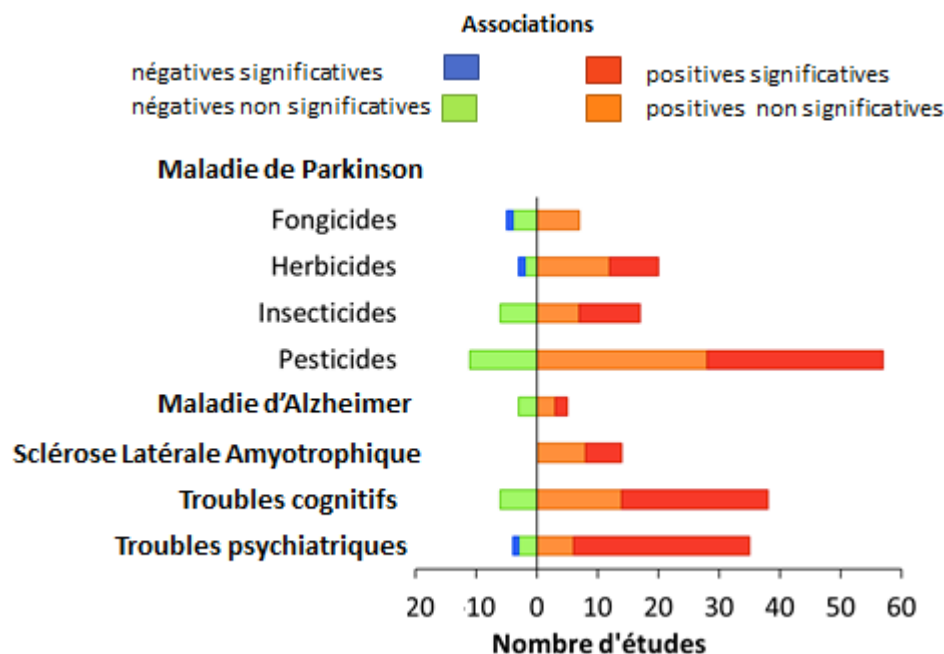


Figure 1 : Synthèse des études épidémiologiques disponibles sur les effets neurologiques chroniques des pesticides (d'après Blanc-Lapierre et al., 2012)

Les études les plus nombreuses concernent à ce jour la maladie de Parkinson. Concernant les troubles cognitifs, près d'une cinquantaine d'études épidémiologiques ont également été publiées, la plupart

montrant une association positive statistiquement significative entre l'exposition aux pesticides et l'existence de troubles cognitifs.

Néanmoins ces études souffrent le plus souvent de faiblesses concernant la mesure des expositions et ne permettent pas de caractériser le risque pour un pesticide voire pour une famille de pesticides donnée. Elles n'ont que très rarement pris en compte les expositions indirectes liées aux tâches de réentrée au contact des cultures ou à la contamination du matériel. En l'absence de quantification des expositions, elles ne permettent généralement pas non plus d'étudier une éventuelle relation dose-effet.

Nous avons développé et utilisé deux outils de mesure de l'exposition (une matrice culture-exposition et des algorithmes basés sur des études de terrain) afin d'estimer l'exposition aux pesticides utilisés en vigne dans le cadre de l'étude épidémiologique PHYTONER. Notre objectif était de contribuer à la connaissance des effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central par une approche innovante concernant la mesure des expositions aux pesticides.

1. Méthodes

1.1 La cohorte PHYTONER

La cohorte PHYTONER a été constituée en 1997-1998 par l'inclusion de 748 ouvriers exposés directement ou indirectement aux pesticides en viticulture et de 181 ouvriers n'ayant jamais été exposés aux pesticides viticoles, soit un total de 929 travailleurs, identifiés à partir des listes d'affiliés à la Mutualité Sociale Agricole de la Gironde. Ils ont été suivis au cours du temps à l'occasion de deux entretiens en 2001-2003 puis en 2010-2012. Lors de chacune des phases de l'étude, un enquêteur-psychologue a relevé à l'aide de tests et de questionnaires validés, l'ensemble des informations permettant d'évaluer les performances neurocomportementales des ouvriers : leur mémoire, leur attention, leur capacité de concentration..., ainsi que le détail des expositions professionnelles aux pesticides au cours de leur vie, et d'autres facteurs pouvant expliquer des modifications des performances aux tests (existence d'une dépression, prise de certains médicaments, consommation d'alcool, exposition à des toxiques, mais aussi niveau d'études, âge, sexe, habitudes de vie...).

1.2 Identification des matières actives

La matrice culture-exposition, PESTIMAT a été initiée dès le début des années 2000 dans l'objectif de reconstituer les expositions aux pesticides des utilisateurs agricoles de pesticides en France depuis 1950. L'emploi de matrices relatives à l'exposition en épidémiologie professionnelle a été proposé dès les années 80 comme une méthode permettant une estimation systématique de l'exposition individuelle à certaines nuisances professionnelles, en s'affranchissant du recueil auprès des individus ou encore à l'expertise individuelle des données d'exposition. Les matrices professionnelles se présentent comme des tables de correspondance entre des circonstances professionnelles (emplois, tâches) et des expositions aux nuisances, exprimée par des paramètres tels que la probabilité, fréquence, l'intensité de l'exposition. Pour estimer ces paramètres, la matrice PESTIMAT s'appuie sur des sources multiples (données du Ministère de l'Agriculture sur l'homologation des substances, index phytosanitaires édités par l'ACTA, avertissements agricoles émis par les services de Protection des Végétaux en région, données d'un panel d'agriculteurs transmises par l'UIPP, calendriers de traitement tenus par les agriculteurs, questionnaires dirigés pour les années anciennes) qui ont été exploitées par culture et par année pour chaque matière active. A partir des informations recueillies, la matrice attribue au sein d'une culture pour une matière active donnée et pour chaque année à partir de 1950 la proportion d'agriculteurs l'ayant utilisée, le nombre de traitements annuels et la dose par hectare (Figure 2). A partir des paramètres d'exposition contenus dans la matrice, il devient alors possible de calculer des index cumulés d'exposition pour les participants des études épidémiologiques, sur la base de leur calendrier professionnel et de l'historique des cultures qu'ils ont traité ou au contact desquelles ils ont

travaillé. Dans le cadre de la cohorte PHYTONER, la matrice PESTIMAT a été utilisée afin de déterminer les probabilités et fréquence d'exposition à 34 insecticides organophosphorés utilisés en viticulture entre 1950 et 2010.

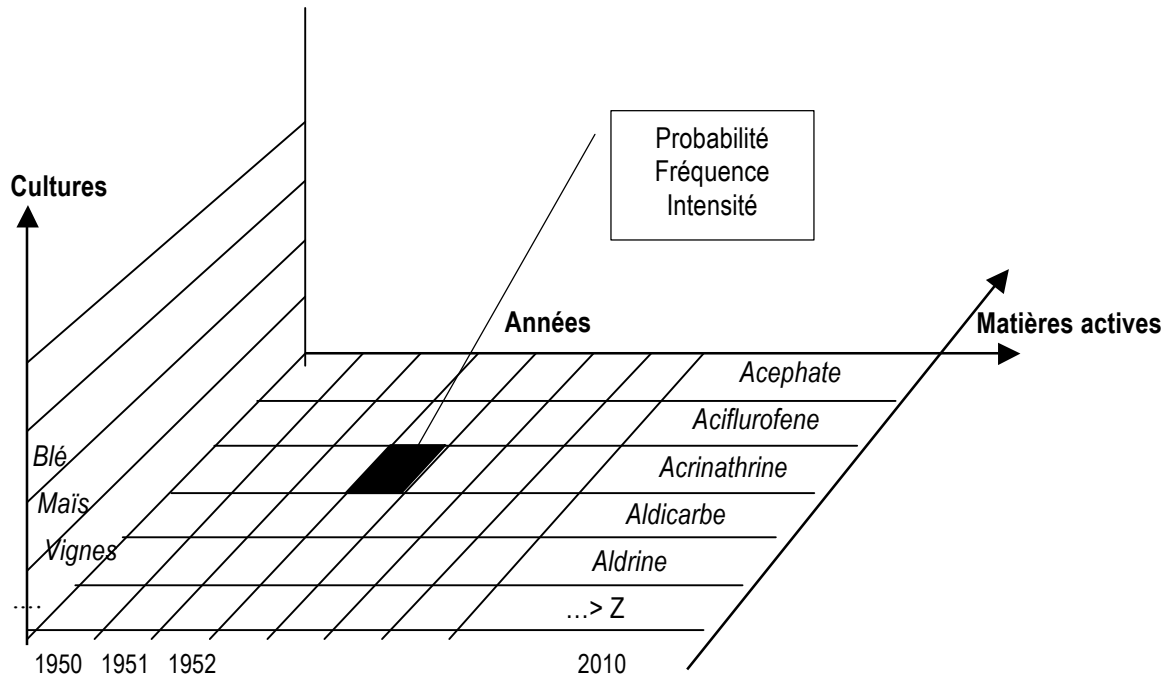


Figure 2 : Schéma général de la Matrice Culture-Exposition PESTIMAT (1950-2010).

1.3. Détermination des niveaux d'exposition

Le programme PESTEXPO fournit des algorithmes décrivant les niveaux d'exposition aux pesticides en conditions d'utilisation dans les principaux contextes agricoles français. Au cours de journées de traitements par des pesticides ou lors de phases de ré-entrée, des observations détaillées ont été réalisées auprès de travailleurs agricoles volontaires. La contamination externe a été appréciée selon des techniques validées pour des pesticides « traceurs » (folpel et dithiocarbamates en vigne) au cours des différentes phases de travail (préparation des bouillies, application, nettoyage du matériel, réentrée, vendanges). Les niveaux de contamination lors de ces tâches ont pu être déterminés et les paramètres influençant ces niveaux ont été identifiés. A partir des informations recueillies dans les études épidémiologiques concernant ces déterminants (matériel utilisé, caractéristiques des vignes, caractéristiques de l'exploitation, données sur l'utilisateur), les algorithmes attribuent à chaque individu, en fonction des phases de travail réalisées et de leurs caractéristiques, des niveaux d'exposition, qui sont sommés au cours de la vie pour obtenir des scores cumulés. Dans le cadre de la cohorte PHYTONER, le programme PESTEXPO a été utilisé afin de déterminer l'intensité d'exposition aux 34 insecticides organophosphorés utilisés en viticulture entre 1950 et 2010.

2. Résultats

2.1 Exposition aux organophosphorés au sein de la cohorte PHYTONER

Sur la période 1950-2003, la matrice PESTIMAT a permis d'identifier un total de 72 matières actives organophosphorées dont 47 avaient été prescrites comme insecticides sur vignes (cicadelles, noctuelles, vers de la grappe, acariens). Parmi celles-ci, 22 matières actives disposent de probabilités

d'utilisation non nulles au cours de la période d'activité professionnelle des sujets de PHYTONER. Les probabilités d'utilisation les plus élevées concernent le parathion (>50% d'utilisateurs dans les années 1970), le fénitrothion, le quinalphos et le chlorpyrifos (>20% d'utilisateurs après 1980). La fréquence d'utilisation annuelle a été estimée entre 1 et 3 passages selon les années. Les doses à l'hectare varient entre 0,2 kg et 1,25 kg en fonction des matières actives, et la concentration des spécialités commerciales entre 7,5 et 50 %. Les valeurs des paramètres pour les 11 organophosphorés retenus figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres d'exposition aux 11 organophosphorés retenus (Source PESTIMAT 1950-2010).

Matière active	Période d'homologation	Probabilité max (année)	Fréquence médiane (j/an)	Dose g/ha	Concentration moy. formulations
Azinphos	1959-2007	14% (1977)	2	450	35%
Chorpyrifos	1979-encore utilisé	35% (2001)	1	300	25%
Déméton	1956-1996	19% (1979)	1	250	7,5%
Diéthion	1960-2003	12% (1977)	1	600	50%
Fénitrothion	1968-2008	22% (2004)	2	300	25%
Malathion	1956-2008	17% (1975)	2	750	35%
Methidathion	1965-2004	15% (1975)	2	350	20%
Mevinphos	1959-2003	6% (1979)	2	500	10%
Parathion	<1950-2003	55% (1977)	2	350	20%
Phosalone	1964-2008	16% (1980)	2	600	35%
Quinalphos	1982-2003	45% (2000)	2	240	24%

La Figure 3 présente les valeurs d'exposition obtenues lors des observations de terrain en vignes dans le cadre de l'étude PESTEXPO. La contamination externe au moment de la préparation lors d'une journée de traitement a été estimée à 14,15 mg de produit formulé, et les quantités de bouillie déposée sur la peau étaient de 0,98 ml pour les phases d'application 0,37 ml pour les phases de nettoyage et 2,70 ml pour une journée de réentrée en vignes. Ces valeurs ont été traduites en quantité de matières actives pour chacun des organophosphorés considérés en prenant en compte la concentration des formulations et des bouillies afin de déterminer l'intensité de l'exposition aux substances.

L'intensité d'exposition calculée pour chaque tâche dans PESTEXPO a été modulée pour chaque individu selon certaines caractéristiques individuelles associées à la contamination : niveau d'études, port de gants lors de la préparation, hauteur des vignes, type de matériel (enjambeur/interligne, volume de la cuve). Enfin, en combinant la probabilité, la fréquence, l'intensité et la durée (nombre de jours au cours de la vie) de l'exposition, des scores cumulés au cours de la vie ont été calculés. Les plus élevés ont été obtenus pour les 11 organophosphorés suivants : parathion, malathion, phosalone, quinalphos, diéthion, fénitrothion, azinphos, methidathion, chlorpyrifos, déméton et mevinphos. Au total 430 personnes de la cohorte ont été exposées à l'une de ces substances. La distribution des scores cumulés au cours de l'ensemble de la vie professionnelle est présentée sur la Figure 4.

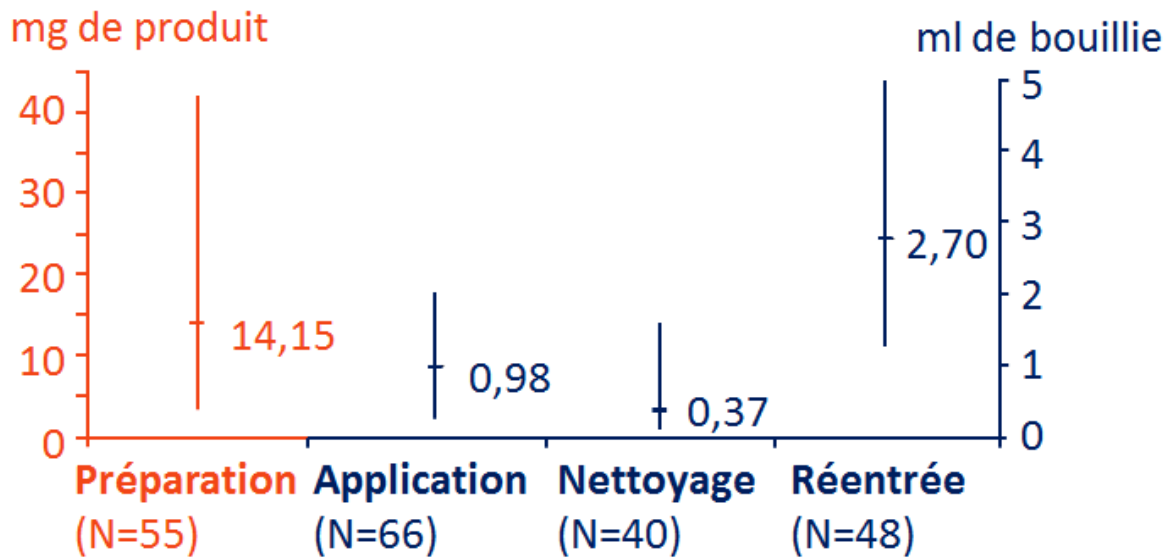


Figure 3 : Valeurs de contamination externe obtenue pour chaque tâche à partir des observations de terrain réalisées en vignes (Source Programme PESTEXPO)

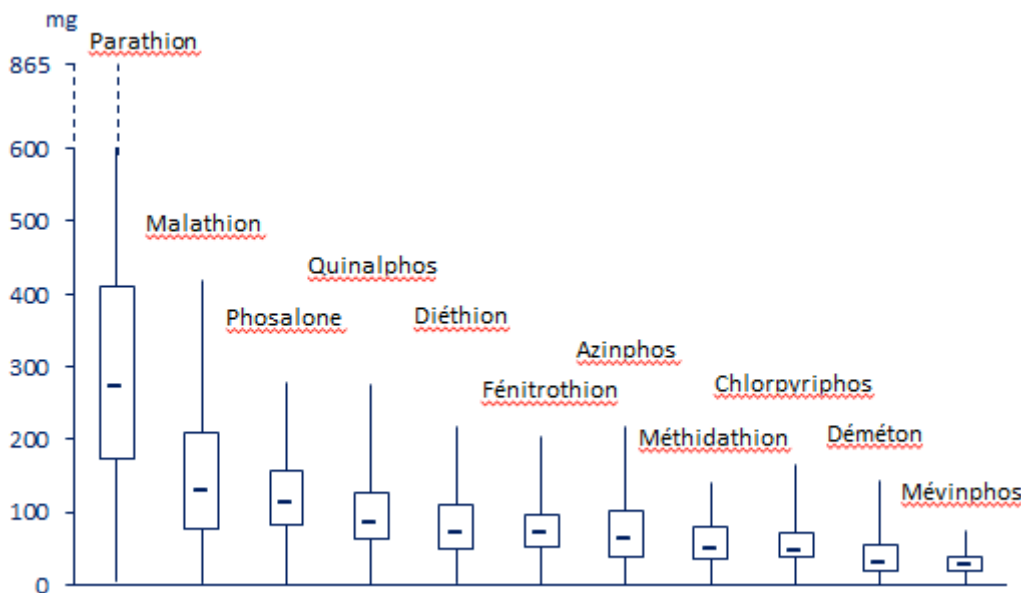


Figure 4 : Distribution des scores cumulés d'exposition aux 11 organophosphorés retenus (Source : Etude Phytoneer 2001-2003).

2.2 Lien entre exposition et performances cognitives

L'exposition aux organophosphorés définie à l'aide des méthodes décrites est associée à une augmentation du risque d'abaissement des performances cognitives, de manière plus marquée pour les tests explorant la mémoire de travail visuelle (*Benton Visual Retention Test*) et la vitesse de traitement de l'information (*Trail Making Test Part A*), même en ajustant les résultats pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels (Tableau 2). Les niveaux de risques varient en fonction des matières actives. Pour une augmentation de 50 mg du score cumulé au cours de la vie, l'élévation du risque est le plus souvent située entre 10 et 50 % (*Odds ratios*–OR entre 1,10 et 1,50). Ils apparaissent plus marqués pour le mévinphos pour lequel un triplement du risque de performance basse au *Benton Visual Retention Test* (OR = 3,36) et au *Trail Making Test* (OR = 3,03) a été observé (Tableau 2).

Ces résultats ne sont pas modifiés lorsqu'on exclut des analyses les personnes ayant été exposées récemment et celles ayant subi une intoxication aiguë par un pesticide au cours de leur vie. Il n'apparaît cependant pas de relation dose-effet claire entre les scores cumulés des différentes matières actives et les baisses de performances aux différents tests.

Tableau 2 : Risques de performances basses au test en fonction de l'exposition cumulée à chaque organophosphoré (pour une augmentation de 50 mg du score cumulé au cours de la vie).

	Risques de basses performances aux tests cognitifs (<i>Odds Ratios</i>)				
	<i>Mini Mental Status Examination</i>	<i>Benton Visual Retention Test</i>	<i>Trail Making Test (Part A)</i>	<i>Wechsler Paired Test</i>	<i>Stroop Test</i>
Azinphos	1,09	1,35*	1,40*	1,07	1,10
Chlorpyrifos	1,30	1,49*	1,57*	1,22	1,18
Déméton	1,12	1,53*	1,61*	1,04	1,17
Diéthion	1,19	1,32*	1,44*	1,12	1,12
Fénitrothion	1,25*	1,32*	1,45*	1,17	1,12
Malathion	1,06	1,19*	1,18*	1,05	1,05
Méthidation	1,20	1,53*	1,72*	1,14	1,15
Mevinphos	1,72	3,26*	3,03*	1,57	1,32
Parathion	1,04	1,10*	1,09*	1,03	1,03
Phosalone	1,17*	1,25*	1,31*	1,12	1,07
Quinalphos	1,17	1,22*	1,30*	1,13	1,12

* effet significatif

3. Discussion et perspectives

Du point de vue de l'exposition, ce travail a montré la faisabilité et la pertinence d'une approche s'attachant à établir des scores d'exposition à des molécules spécifiques, en s'appuyant sur des sources d'information multiples, ne dépendant pas de la mémoire des sujets interrogés. Cet outil était donc tout particulièrement adapté compte tenu de l'hypothèse principale de l'étude concernant le lien entre exposition aux pesticides et troubles de la mémoire. La mise en œuvre d'une matrice-culture exposition couplée à des études de terrain a permis de sélectionner les matières actives pour lesquelles les expositions cumulées au cours de la vie étaient les plus élevées et de mieux cibler les analyses en lien avec les données de santé. La démarche a permis de prendre en compte à la fois les expositions lors des différentes tâches liées aux traitements (préparation, application, nettoyage du matériel) mais aussi lors d'expositions indirectes, à savoir les réentrées en vignes. Ces dernières n'ont jusqu'à présent généralement pas été prises en compte dans les études épidémiologiques portant sur les effets sur la santé des pesticides. Pourtant, dans un contexte tel que la viticulture, les données de terrain de PESTEXPO ont démontré des contaminations importantes lors de ces tâches, dont le nombre de jours au cours d'une année dépasse pour un grand nombre de travailleurs celui des opérations de traitement. La contribution de la réentrée à l'exposition cumulée des personnes se révèle donc conséquente. Elle est même exclusive pour les personnes ne réalisant pas de traitements : le plus souvent des femmes, des jeunes, des personnels saisonniers. Un constat comparable a également été réalisé en arboriculture et en floriculture dans les Pays-Bas où les contaminations lors des réentrées pouvaient dépasser nettement celles observées lors des traitements. Si d'autres cultures nécessitent moins de tâches en contact avec le végétal traité, on peut néanmoins s'interroger de manière générale sur la part

des contaminations indirectes dans l'exposition générale aux pesticides des travailleurs agricoles, notamment lors du contact avec le matériel ou les surfaces de l'exploitation contaminées par les traitements.

Du point de vue de la santé des personnes exposées aux pesticides, notre étude a confirmé le risque d'abaissement des performances cognitives pour les personnes exposées aux organophosphorés, tout en mettant en lumière des différences de risque en fonction des matières actives, les risques les plus importants étant ici mis en évidence pour le mévinphos. Le mévinphos a été utilisé en France sur blé, maïs, légumes, viticulture et arboriculture à partir de la fin des années 1950 et jusqu'à son retrait en 2003. Mais il faut garder en mémoire que même si de nombreux organophosphorés ont été aujourd'hui retirés du marché, les effets potentiels sur la santé des utilisateurs que nous avons observés sont retardés et donc susceptibles de se produire encore dans les années à venir. Par ailleurs, certaines molécules organophosphorées restent autorisées sur vigne telles que le chlorpyrifos ou le diméthoate. La plupart des études réalisées à ce jour sur le lien entre pesticides et troubles cognitifs ont porté sur les organophosphorés, compte-tenu du mécanisme neurotoxique bien connu impliquant l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Cependant, d'autres mécanismes sont envisageables, et il apparaît intéressant d'étudier également à l'avenir les effets d'autres groupes de pesticides, tels que les fongicides, eux-aussi largement utilisés en viticulture. Le développement de la matrice PESTIMAT devrait permettre dans d'autres analyses de tester l'effet d'autres familles de pesticides. La réalisation du troisième suivi de l'étude PHYTONER (2010-2012) permettra également d'étudier les effets neurologiques avec une latence plus importante, et de décrire l'histoire naturelle de ces troubles. En effet, les tests ayant permis de mettre en évidence des perturbations cognitives chez les sujets de PHYTONER ont par ailleurs été montrés prédictifs de démence dans d'autres études (cohorte PAQUID).

Conclusion

Le suivi de la cohorte PHYTONER a confirmé le risque d'abaissement des performances cognitives chez des personnes ayant appliqué des organophosphorés, sans que ce résultat ne puisse s'expliquer par des expositions récentes ou des expositions massives. L'effet semblait plus prononcé pour certaines matières actives telles que le mévinphos. Ces constats n'ont pu être réalisés que grâce au développement et à l'utilisation d'une matrice culture-exposition combinée avec des mesures d'exposition en champ. Ces outils, dont la finalisation est encore en cours, permettront à l'avenir d'étudier plus finement les risques liés aux expositions agricoles aux pesticides, aussi bien pour des troubles neurologiques comme dans la cohorte PHYTONER que dans des études portant sur le cancer. Ainsi, la cohorte AGRICAN bénéficiera des mêmes outils pour analyser l'incidence et la mortalité par cancer auprès d'un large échantillon de 180 000 agriculteurs français.

Financements

Le projet PHYTONER a été soutenu depuis 1997 par des subventions du Ministère de l'Environnement, de la Mutualité Sociale Agricole (Caisses Centrales, Mutualité Sociale Agricole de Gironde, Association de Médecine du Travail en Agriculture du Département de la Gironde), de l'Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de travail, du Conseil Régional d'Aquitaine, de l'Association Recherche et Partage, de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'Agence Nationale de la Recherche.

Références bibliographiques

Baldi I., Filleul L., Mohammed-Brahim B., Fabrigoule C., Dartigues J. F., Schwall S., Drevet J.P., Salamon R., Brochard P., 2001. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French PHYTONER study. *Environmental Health Perspectives* 109, 839–844.

- Baldi I., Lebailly P., Jean S., Rougetet L., Dulaurent S., Marquet P., 2006. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 16, 115–124.
- Baldi I., Gruber A., Rondeau V., Lebailly P., Brochard P., Fabrigoule C., 2011. Neurobehavioral effects of long-term exposure to pesticides: results from the 4-year follow-up of the PHYTONER study. *Occupational and Environmental Medicine* 68, 108–115.
- Baldi I., Lebailly P., Rondeau V., Bouchart V., Blanc-Lapierre A., Bouvier G., Canal-Raffin M., Garrigou A., 2012. Levels and determinants of pesticide exposure in operators involved in treatment of vineyards: results of the PESTEXPO study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 22, 593–600.
- Blanc-Lapierre A., Bouvier G., Garrigou A., Canal-Raffin M., Raheison C., Brochard P., Baldi I., 2012. Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 60, 389–400.
- Blanc-Lapierre A., Bouvier G., Gruber A., Lebailly P., Fabrigoule C., Baldi I., 2013. Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: Results from the Phytoneer study. *American Journal of Epidemiology*, sous presse.
- Lebailly P., Bouchart V., Baldi I., Lecluse Y., Heutte N., Gislard A., Malas J.P., 2009. Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Annals of Occupational Hygiene* 53, 69–81.
- Leon M.E., Beane Freeman L.E., Douwes J., Hoppin J.A., Kromhout H., Lebailly P., Nordby K.C., Schenker M., Schüz J., Waring S.C., Alavanja M.C., Annesi-Maesano I., Baldi I., Dalvie M.A., Ferro G., Fervers B., Langseth H., London L., Lynch C.F., McLaughlin J., Merchant J.A., Pahwa P., Sigsgaard T., Stayner L., Wesseling C., Yoo K.Y., Zahm S.H., Straif K., Blair A., 2011. AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8, 1341–1357.