

# ACTUALISATION DES CONNAISSANCES DU CERTIPHYTO — RESULTATS DE LA COHORTE AGRICAN

Séverine Tual, chercheure Mathilde Boulanger, médecin du travail



# Unité INSERM 1086 ANTICIPE : Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des Cancers





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)

#### The Environment and Disease: Causalité Meeting January 14 1965 Association or Causation? by Sir Austin Bradford Hill CBE DSC FRCP(hon) FRS (d'après Sir AB Hill (1897-1991)) (Professor Emeritus of Medical Statistics, University of London) Valeur du risque - Force de l'association Comparaison avec la La relation facteur-évènement, doit-être constante et reproductible littérature Spécificité ; Temporalité ; **Etudes prospectives** Durée, fréquence, Relation dose-effet (gradient biologique); intensité - 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.

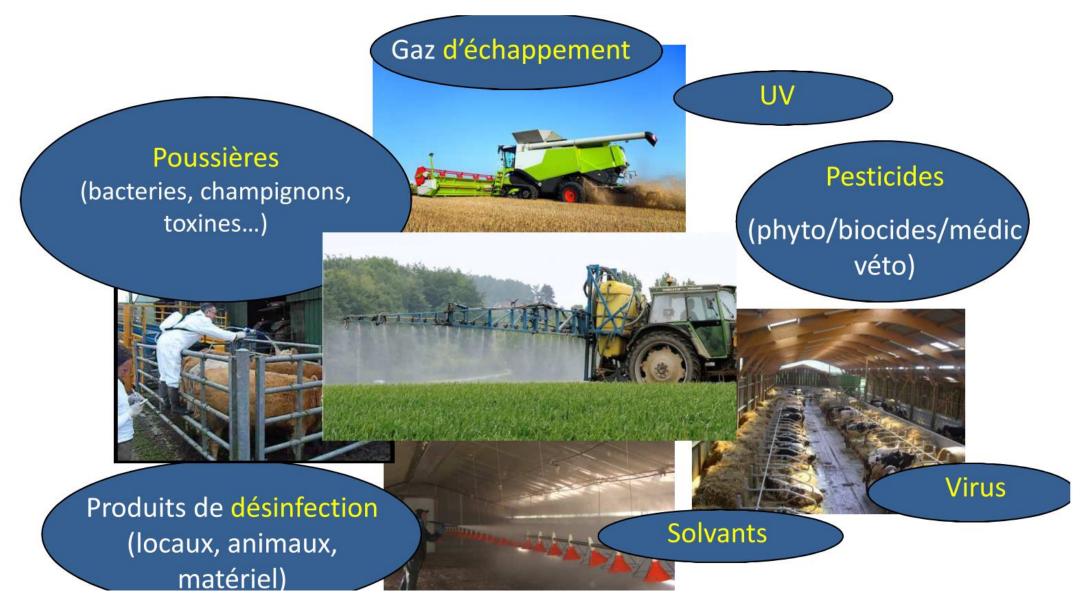
(1) Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

### 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, atrazinemais liste indicative

### EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES AGRICOLES...DES EXPOSITIONS MULTIPLES



### LA FRANCE: FORTE UTILISATION DE PESTICIDES

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

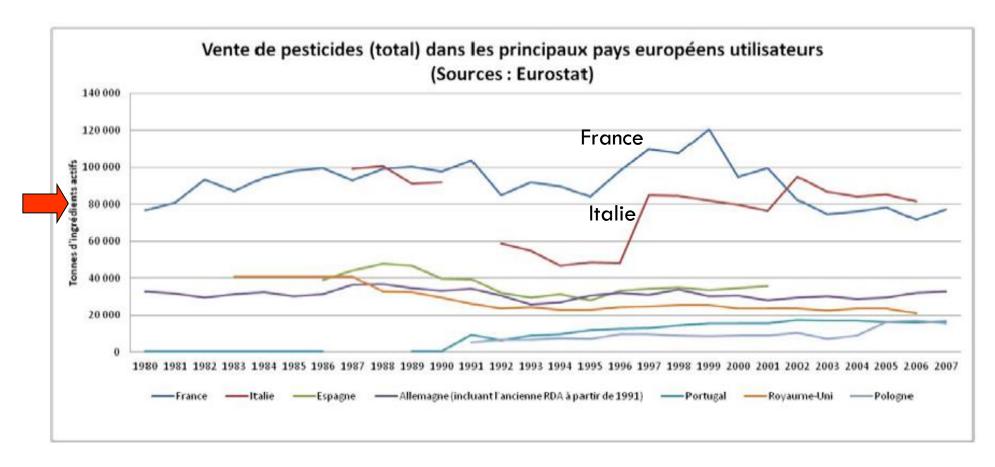
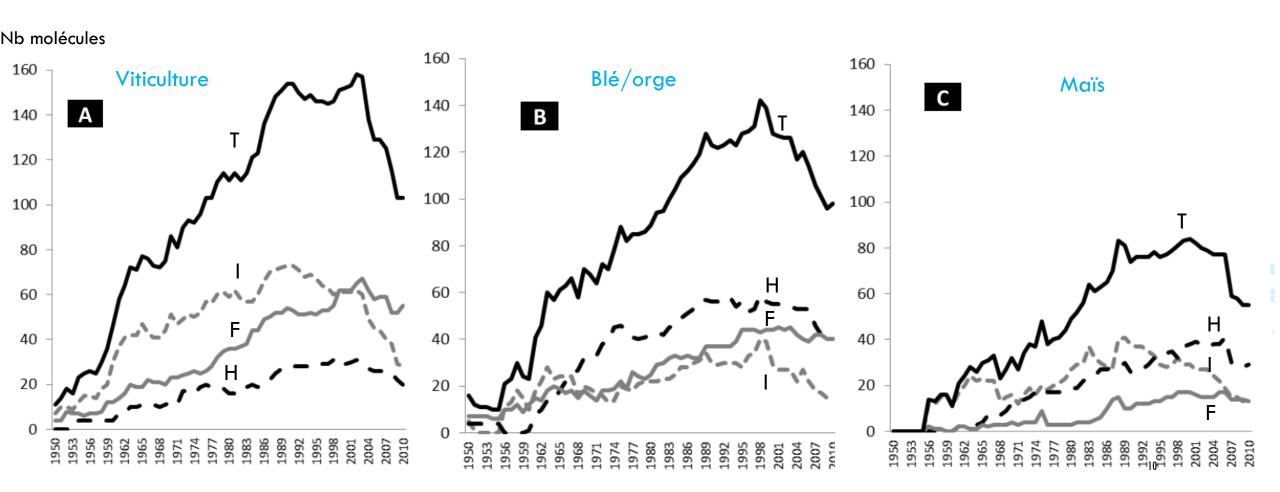


Figure 1.4 : Vente de pesticides (total en tonnes d'ingrédients actifs) dans les principaux pays européens utilisateurs (Source : 1980/2007 Eurostat ; 2008/2011 UIPP)

# UTILISATION DE PESTICIDES EN FRANCE

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

(Source graphiques : Baldi, JEAEE, 2017)



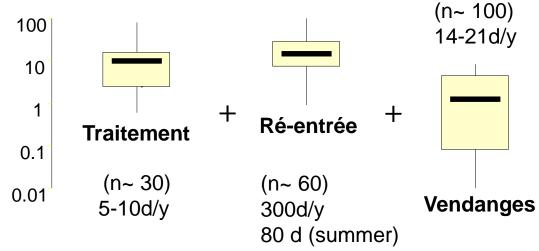
# UTILISATION DE PESTICIDES EN FRANCE :

### EXPOSITION DIRECTE MAIS AUSSI LORS DE LA MANIPULATION DES VÉGÉTAUX TRAITÉS

### Exemple de la viticulture

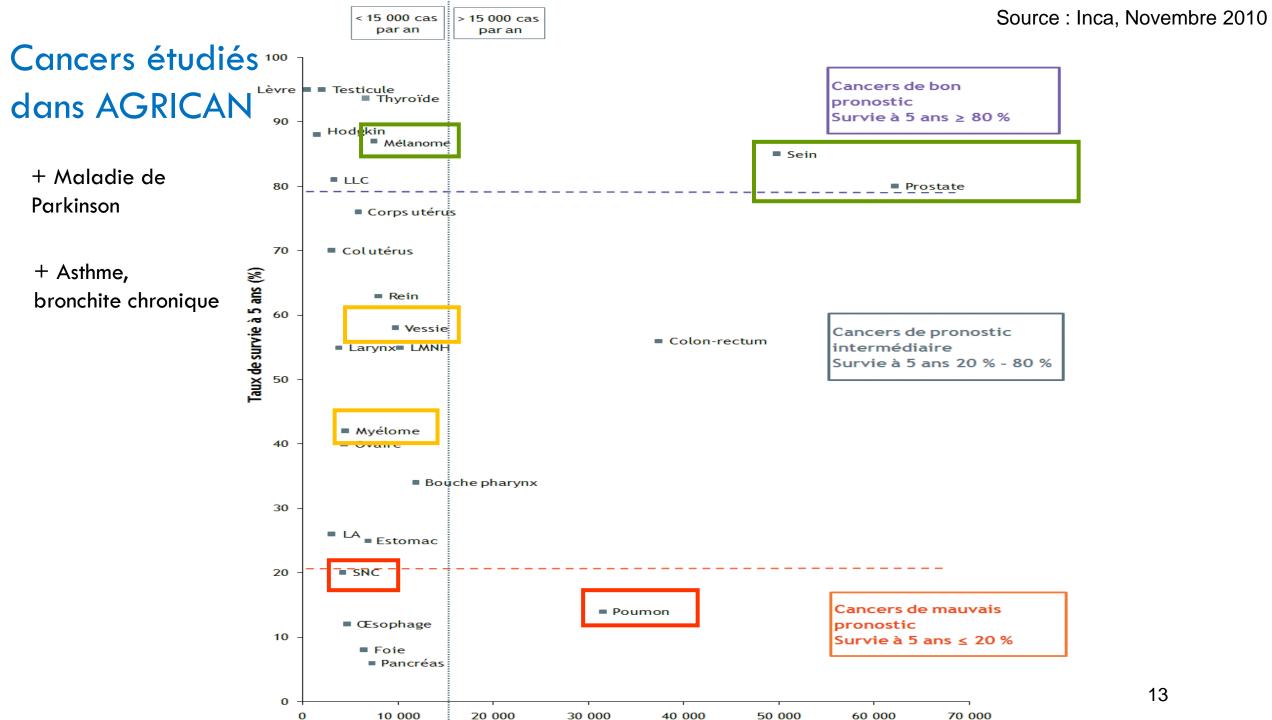
	Women	Men
Secondaire (ré-entrée ± vendanges)	81%	31%
Direct uniquement (pesticide use)	0.4%	2%
Direct et secondaire	11%	60%
Pourcentage de personnes exposées?	92%	93%





# 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)



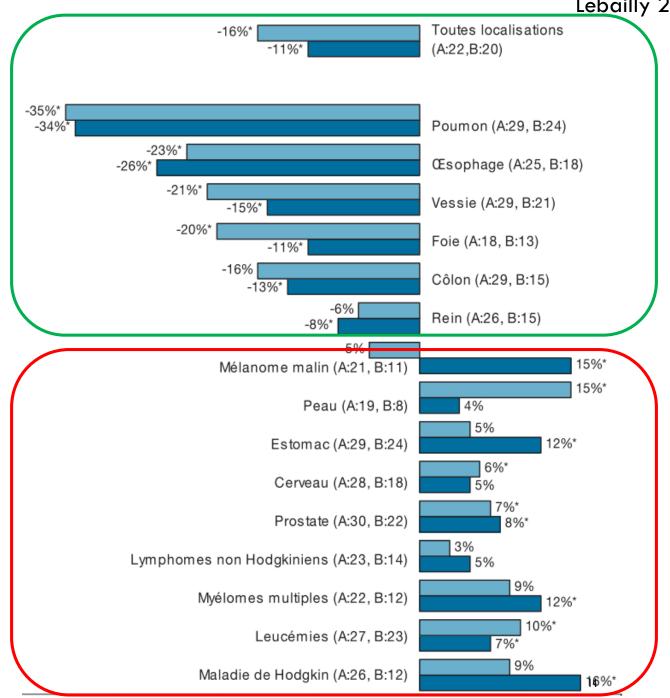
### CANCERS EN MILIEU AGRICOLE

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		<u>+</u>

++ 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

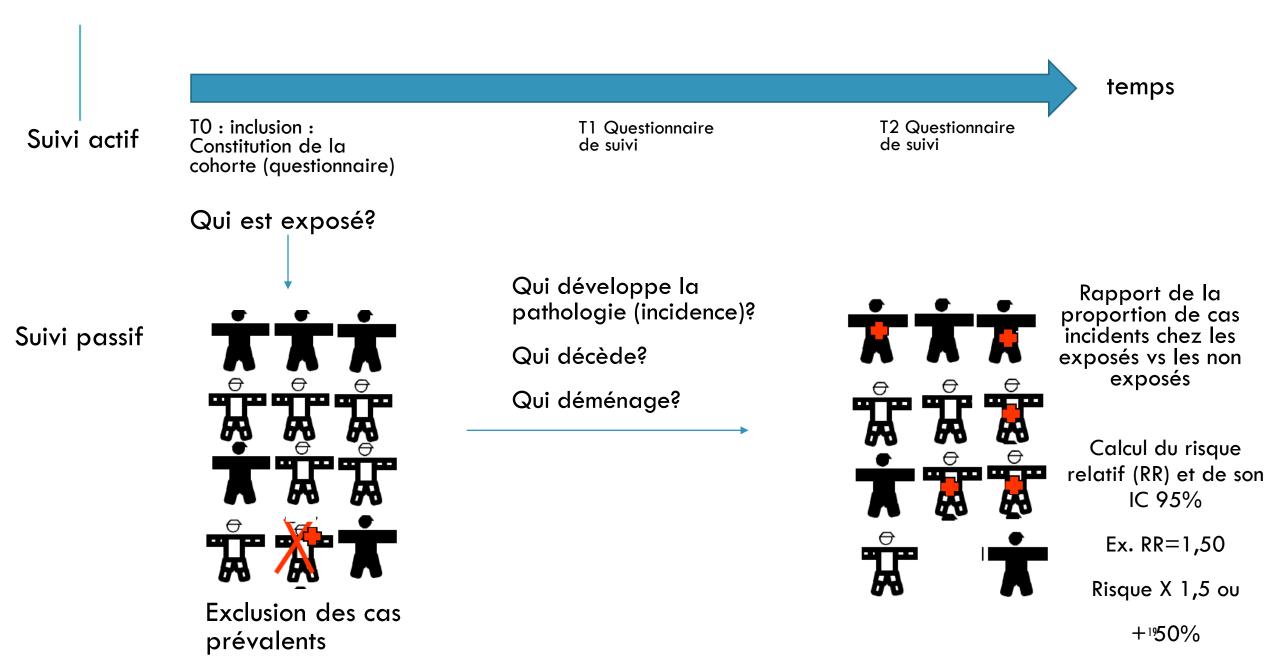
Environ 70 molécules évaluées sur 1300 matières actives mises sur le marché

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)	Phytohormones et hexachlorohexanes (HCH) Aramite, chlordane, chlordécone, chlorothalonil, DDT, 1,2 dibromo chloro3 propane, paradichlorobenzene, dichlorvos, heptachlore, hexachlorobenzene, mirex, nitrofène, toxaphène, tetrachlorvinfos, 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 soustypes histologiques,...
  - → Intérêt d'inclure une variété des populations (hommes, femmes, chefs d'exploitation, salariés)

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



# 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)

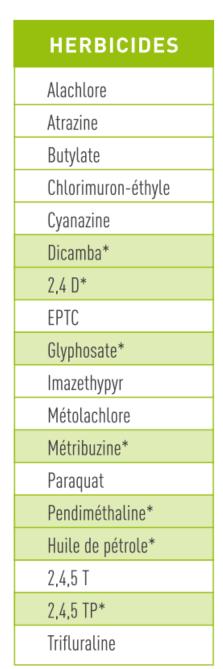
-lowa et Caroline du Nord donc céréaliers et polyculture-élevages

-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



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 Carbofuran** (Bonner EHP 2005) Carbamates Carbaryl (Mahajan IJC 2007) Mélanomes Diazinon (Beane Freeman AJE 2005) (Alavanja 2014) Poumons, leucémies, LF, ovaires (Jones OEM 2015) (Lerro IJC 2015) Malathion (Bonner AJE 2007) (Koutros AJE 2013)

Parathion (Bonner EHP 2017) Phorate (Mahajan EHP 2006)

(Lerro OEM 2015)

**OPs (Lerro OEM 2015) Terbufos (Bonner CCC 2010)** 

(Koutros AJE 2013) (Engel EHP 2017) **Coumaphos (Christensen EHP 2010)** 

**Dichlorvos (Koutros CCC 2008)** 

Chlorpyrifos (Lee JNCI 2004) (Engel EHP 2017) Fonofos (Mahajan EHP 2006) (Koutros AJE 2013)

OCs (Purdue IJC 2006) OC (Louis EH 2017) Aldrine (Purdue IJC 2006) (Koutros AJE 2013) Lindane (Purdue IJC 2006) (Alavanja 2014)

(Louis EH 2017)

DDT (Alavanja 2014)

Dieldrine (Bonner EHP 2017) (Louis EH 2017) **Heptachlore (Koutros IJE 2016)** 

Chlordane (Purdue IJC 2006) (Louis EH 2017)

Prostate, thyroide, LNH

**Poumons** 

Sein, Myélome Multiple (MM) Colon, LNH, LF, prostate, sein

Rectum, pancréas, leucémies, cerveau, sein

Leucémies, prostate

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

Colon, Prostate

LNH, LF, cerveau (gliome), pancréas

LNH, LF, LCL, LCM, vessie

Sein Vessie

Rectum, MM

Pyrethrinoïdes Permethrin (Rusiecki EHP 2009) (Alavanja 2014) MM

Organochlorés

Organophos-

phorés

### Publications AHS Spécifiques à des pesticides : 38 publications

#### Cancers associés

Pendimethalin (Hou Epidemio 2006) (Bonner EHP 2017)

Trifluralin (Kang Env Res 2008)
Dicamba (Samanic EHP 2006)

**EPTC (Van Bemmel EHP 2008)** 

Butylate (Lynch Env Res 2009) Paraguat (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

#### Herbicides

Fongicides

Captan (Greenburg CCC 2008)

Chlorothalonil (Mozzachio Env Res 2008)

### 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)
- $\ge 18$  ans en 2004, affiliés  $\ge 3$  ans à la MSA

Dámánarana MCA la Danta

- 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

- Demenagement : MSA I	o Poste				
Question  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)
- Travail : - Année d <u>Vigne :</u>	<ul><li>□ Petites façons (taille et autres travaux manuels)</li><li>□ Traitements pesticides ou herbicides</li></ul>				

#### 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...)

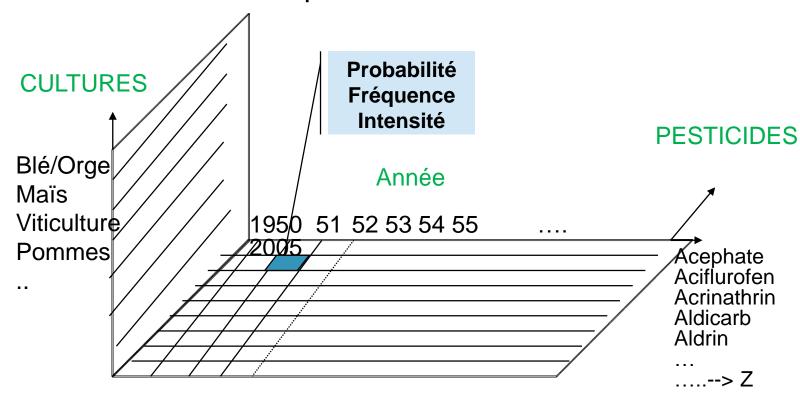
# PESTIMAT: MATRICE CULTURES-EXPOSITION



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

Insect	ticides (N=228)		
Name of the group*	Mode of action	Main active ingredients	
Arsenicals (N=5)		Lead/Aluminum/	
		Sodium/Calcium/	
U		Copper Arsenate	
Organochlorines	GABA-gated chloride	DDT, Lindane,	
2& Carbinols (N=19)	channel agonists & Na channel modulation	Endosulfan	
4Organophosphates	Acetylcholinesterase	Chlorpyriphos,	
5(N=78)	inhibition	Parathion,	
6		Phosalone	
Carbamates	Acetylcholinesterase	Aldicarbe,	
(N=19)	inhibition	Methomyl,	
O O		Fenoxycarbe	
Pyrethrinoids	Sodium channel	Cyfluthrine,	
(N=24)	modulation	deltaméthrine,	
1		permethrine	
Néonicotinoïdes	Nicotinic acetylcholine	Acetamiprid,	
3(N=4)	receptor agonists	Imidacloprid,	
4		Thiacloprid	
Benzoylureas (N=6)	Inhibition of chitin	Diflubenzuron,	
6	biosynthesis	Lufenuron,	
7		Tenflubenzuron	
Others (N=60)			

Indicateur d'exposition= Probabilité X Fréquence X Intensité Chaque année de 1950 à ...



# **RESULTATS**

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

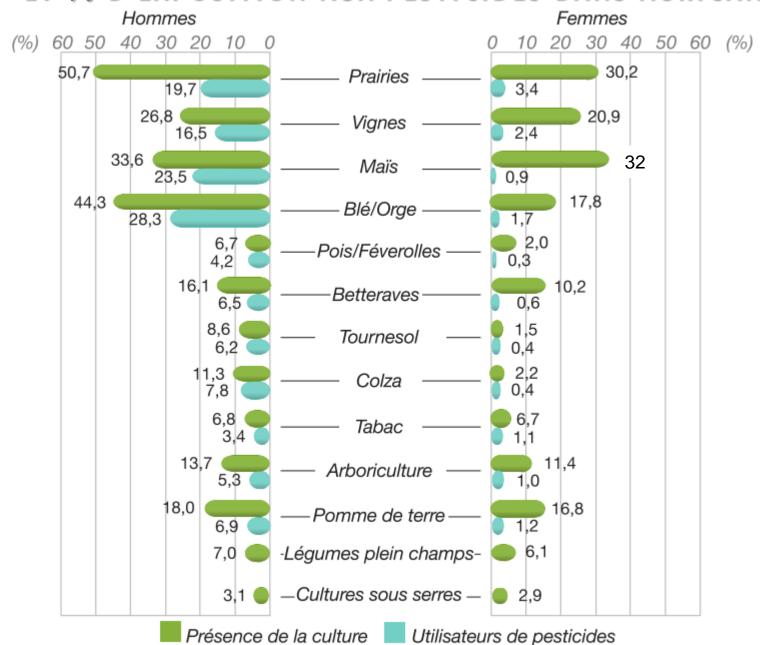
64 ans âge moyen des participants au début de l'étude 28 ans de cotisations

en moyenne

à la MSA pour l'ensemble des participants

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

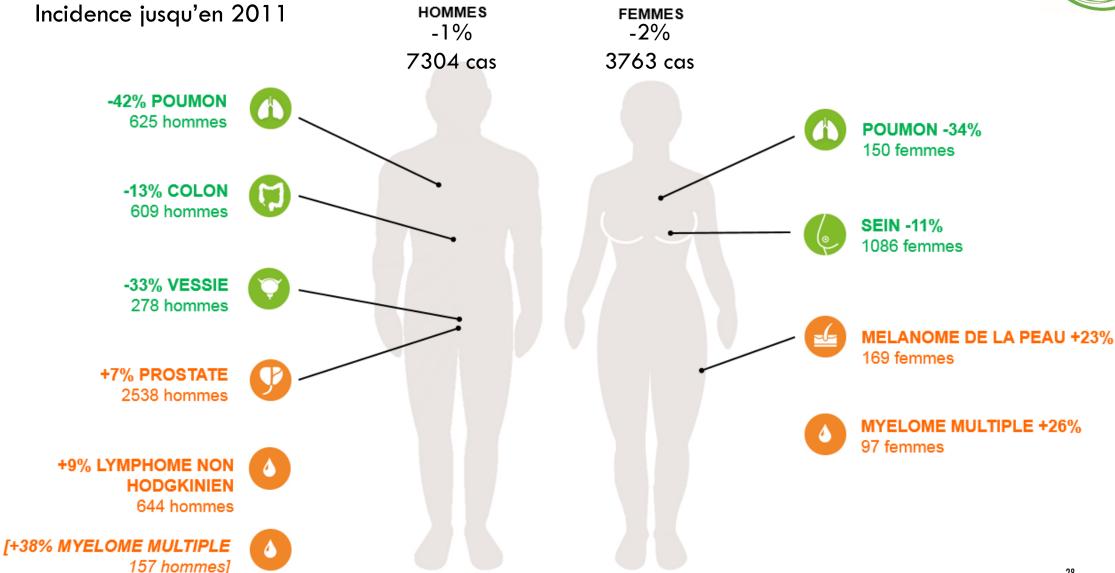
# ACTIVITÉS AGRICOLES ET % D'EXPOSITION AUX PESTICIDES DANS AGRICAN



# COMPARAISON DE L'INCIDENCE DE CANCERS AVEC LA POPULATION

GÉNÉRALE (LEMARCHAND, CANCER EPIDEMIOL, 2017)





# LE CANCER DE LA PROSTATE : ACTIVITÉS ET TÂCHES DANS AGRICAN

(LEMARCHAND, SCAND J WORK ENVIRON HEALTH, 2016)

Environ 1500 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)

2

Bromopropylate

Dicofol



Environ 1500 cas incidents jusqu'en 2009, 18 organochlorés testés

									Age
		Year							, (90
OC	n crops	1950-1959	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	n years	
Aldrin	3							18	Augmentations
Chlordane	5							23	
Dieldrin	2							19	(7 molécules/1
Heptachlor	4							18	
DDD	4							15	17 1 1 •
DDT	5							25	l'aldrine
Methoxychlor	1							15	le chlordane
Perthane	1							12	ا مانما ماینم
Endosulfan	6							46	le dieldrine
Toxaphene	2							30	l'heptachlore
HCH	4							20	le DDD
Lindane	6							49	le DDD
SPC	1							7	le DDT
Chlorofenethol	2							9	la tayanhàna
Chlorobenzilate	2							14	le toxaphène
Chloropropylate	2							5	le HCH

Tout OC: x 1,2

33

50

le lindane

Sans port de gants : x 1,2 Age 1ère expo < 20 ans : x 1,3

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

(1 étude, non retrouvé) (aucune étude)

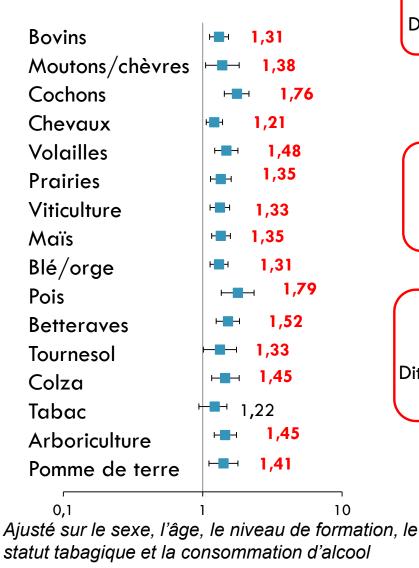
# PARKINSON ET ACTIVITÉS ET TÂCHES ET 14 MOLÉCULES

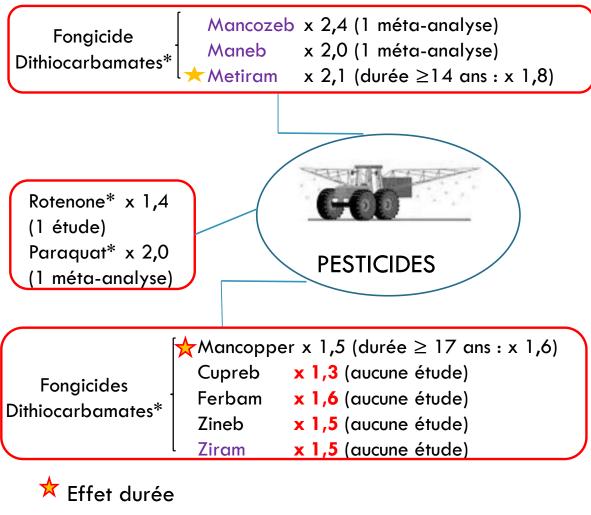
Pesticides sur animaux/cultures

(POUCHIEU, INT J EPIDEMIOL, 2017)

Environ 1730 cas prévalents

Risques augmentés dans toutes les activités agricoles





\* Ajusté sur le sexe, l'âge, le niveau de formation, le statut

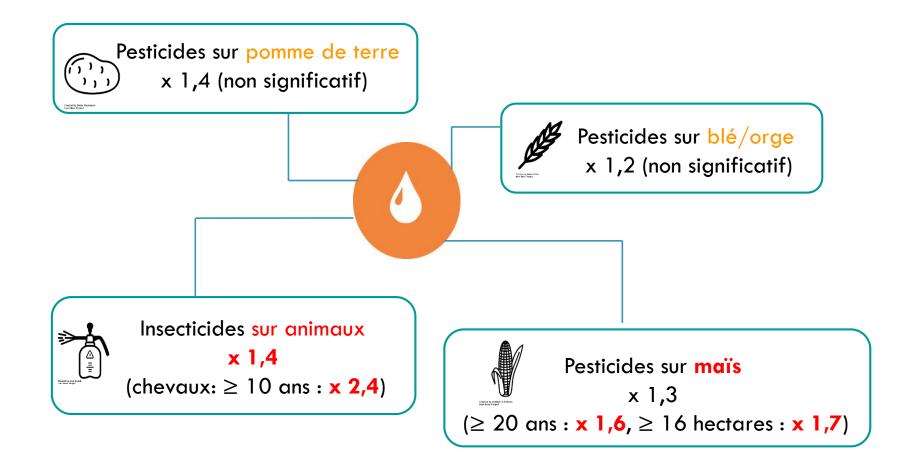
molécules

tabagique et la consommation d'alcool et la co-exposition aux

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



Environ 300 cas incidents jusqu'en 2013



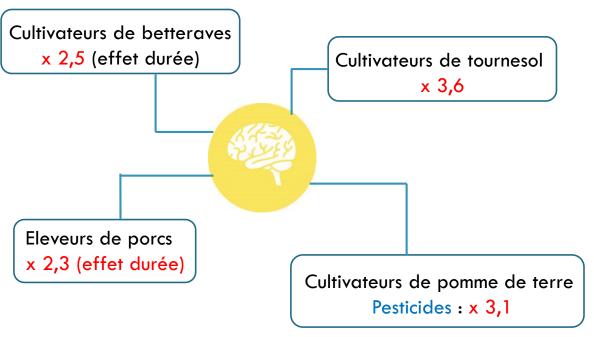
# TUMEURS CÉRÉBRALES ET ACTIVITÉS ET TÂCHES

(PIEL, INT J CANCER, 2017)



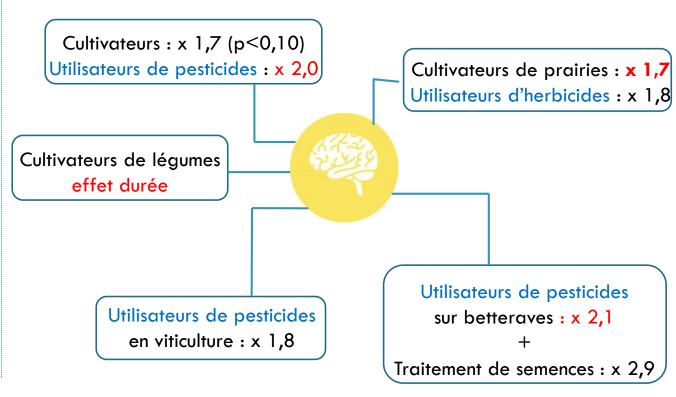
#### **Méningiomes**

~90 cas incidents jusqu'en 2011



#### **Gliomes**

~130 cas incidents jusqu'en 2011

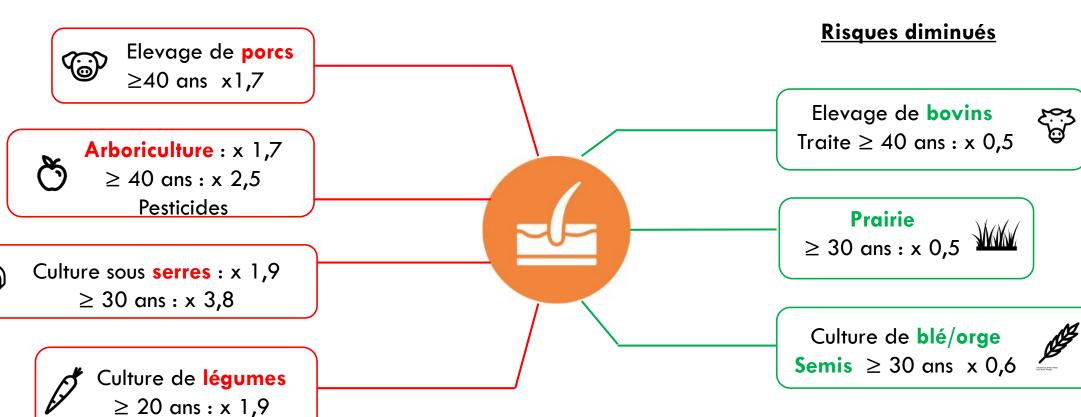


# MÉLANOMES ET ACTIVITÉS ET TÂCHES (VANNIER, EN PRÉPARATION)



347 mélanomes (fin suivi 2011)

#### Risques augmentés



# CANCERS PULMONAIRES (TUAL, AM J EPIDEMIOL, 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

 $\times 2,4$ 

Pesticides sur pois

Dinitroanilines:

Benfluraline: x 1,3



Arsenic: x 1,5

Dinitroanilines:

Oryzaline: x 1,3



Dinitroanilines:

Benfluraline: x 4

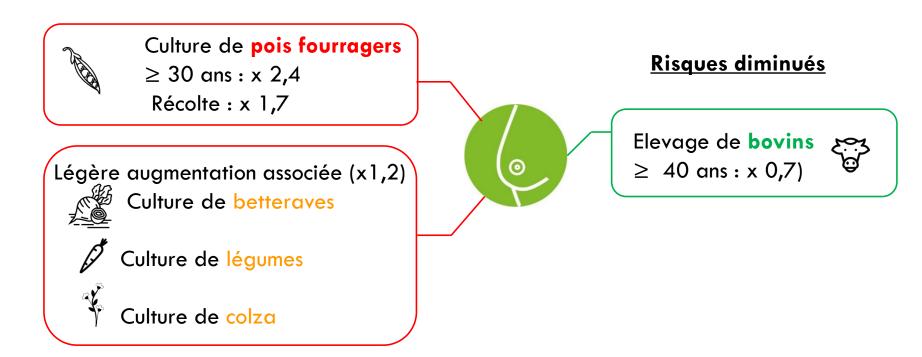


# SEIN ET ACTIVITÉS ET TÂCHES

(LEMARCHAND, EN PRÉPARATION)

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

#### Risques augmentés



# 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

 $(\geq 30 \text{ ans} : x 2,5)$ 

- **Serres:** x 2,0

 $(\geq 2000 \text{ ha} : x 4,5)$ 



#### Des suggestions :

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

SYNTHESE (NOVEMBRE 2017)

	2	<u>t (</u> 1	<u> 107E</u>	MBR	RE 2	017														
	Avec durée	Elevages					Cultures													Pesticides
	Sans durée				ons															
	Suggestion				/Mout					<b>O</b>	erre	Se	ture			_				s s
	RR<1	ins	Chevaux	Cochons	Chèvres/Moutons	Volailles	Prairies	Blé/orge	<u>.s</u>	Viticulture	Pomme terre	Betteraves	Arboriculture		ΣQ	Tournesol	gc	res	Légumes	Pesticides spécifiques
Р	: Pesticides	Bovins	Che	S	Chè	\ \ \ \ \ \	Pra	Blé,	Maïs	\ii.	Pon	Bett	Arb	Pois	Colza	Toul	Tabac	Serres	Lég	Pest spé
	Prostate	Р						Р					Р				Р			7 insecticides OC/18
	Parkinson	Р	P	Р	Р	P	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р			2 dithiocarbamates/11 Roténone, paraquat
	Myélome		Р					Р	Р		Р									
	Cerveau						Р				Р	Р								
	Mélanome		Р										P							
	Poumons											Р		Р	Р					Arsenic, 1 herbicide dinitroaniline
	Sein (F)																			
	Vessie																			Arsenic

# SYNTHESE: EN BREF

		Littérature						
Lien (expertise INSERM)	Maladies	Conforme aux hypothèses	Nouvelles hypothèses					
++	Cancer de la prostate	Pesticides Aldrine, heptachlore, DDT	<ul> <li>Insecticides sur animaux</li> <li>Exposition secondaire en arbo</li> <li>Foins</li> <li>Pomme de terre / tabac</li> <li>Porcs</li> </ul>					
++	Maladie de Parkinson	Pesticides Manèbe/mancozebe Paraquat, Roténone	<ul><li>D'autres dithiocarbamates</li><li>Insecticides dans les élevages</li></ul>					
++	Myélome multiple	Pesticides (maïs)	<ul><li>Insecticides sur animaux</li><li>Désinfection locaux</li></ul>					
±	Tumeurs cérébrales	Pesticides	- Porcs (méningiomes)					
±	Mélanome cutané		<ul><li>Pesticides : Arboriculture</li><li>Serres</li></ul>					

# SYNTHESE: EN BREF

NON EXPERTISÉ (INSERM)

	Littérature						
Maladies	Conforme aux hypothèses	Nouvelles hypothèses					
Cancer du poumon	Effet protecteur de l'élevage bovins	<ul> <li>Exposition enfance</li> <li>Protection après arrêt</li> <li>Insecticides sur bovins</li> <li>Pois fourragers</li> <li>Viticulture</li> <li>Benfluralin</li> </ul>					
Cancer du sein		<ul><li>Bovins (inverse)</li><li>Pois fourragers</li></ul>					
Cancer de la vessie	Arsenic	- 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

<sup>\*</sup> 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 (postdoctorat), 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)





- 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly 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, Lebailly P, Gauduchon P. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) among farmers involved in open field farming and/or cattle breading in France. Leuk Lymphoma. 2015:1-4.

Baldi I, Robert C, Piantoni F, Tual S, Bouvier G, Lebailly 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, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN Cohort. Ann Epidemiol. 2013; 23(9):539-45