AGRICAN, que retenir à ce stade du suivi ?

Pierre LEBAILLY

p.lebailly@baclesse.unicancer.fr
www.anticipe.eu
www.agrican.fr

Colloque INMA – 23 novembre 2021

Pourquoi, en 2003, avons-nous proposé à la MSA le projet de cohorte AGRICAN?

A. Excès de certains cancers chez les agriculteurs

(prostate, Lymphomes, leucémies, Myélomes, lèvres, cerveau, estomac)

Méta-analyses généralistes (Blair 1992, Acquavella 1998)
et spécifiques à des cancers (Keller-Byrne 1997,
Khuder (1995,1997,1998), VanMaele Fabry 2003…

B. Intérêt particulier pour les pesticides

-Produits faits pour **tuer du vivant**

-Evaluation **CIRC**: Classés 1 (Arseniates et PCP), 2A (insecticides, captafol)

-Nombreux pesticides **cancérigènes pour l'animal**

Chlorothalonil, mancozèbe, captane, tébuconazole, isoproturon…

-Produits chimiques **très utilisés** par les agriculteurs

-Risques de cancers **plus forts chez les utilisateurs** de pesticides

C. Les grandes cohortes, une piste pour améliorer les connaissances

Cohorte *Agricultural Health Study* (inclusion de 1993 à 1997), www.aghealth.nih.gov

Pourquoi, en 2003, avons-nous proposé à la MSA le projet de cohorte AGRICAN?

D. Le constat en France en 2003 ?

1) Très peu de résultats d'études épidémiologiques

-**Cancers ?**

Etudes géographiques : Viel (1991, 1993, 1995 & 1998)

Etudes cas-témoins : Benhamou 1988, Richardson 1992, Clavel 1996, Fabbro-Peray 2001, Nisse 2001

Biomarqueurs de génotoxicité André 2003, Lebailly (1998a, 1998b, 2003)

-**Maladies Neurodégénératives ?** Baldi (2001, 2003a, 2003b), Preux 2000

-**Troubles de la reproduction ?** Thonneau 1999

De nouvelles études cas-témoins: Engela, Cerephy… aucune cohorte d'envergure…

2) Contexte agricole ?

-Agriculture variée très consommatrice de pesticides et population agricole nombreuse

-Premier pays utilisateur de pesticides en Europe

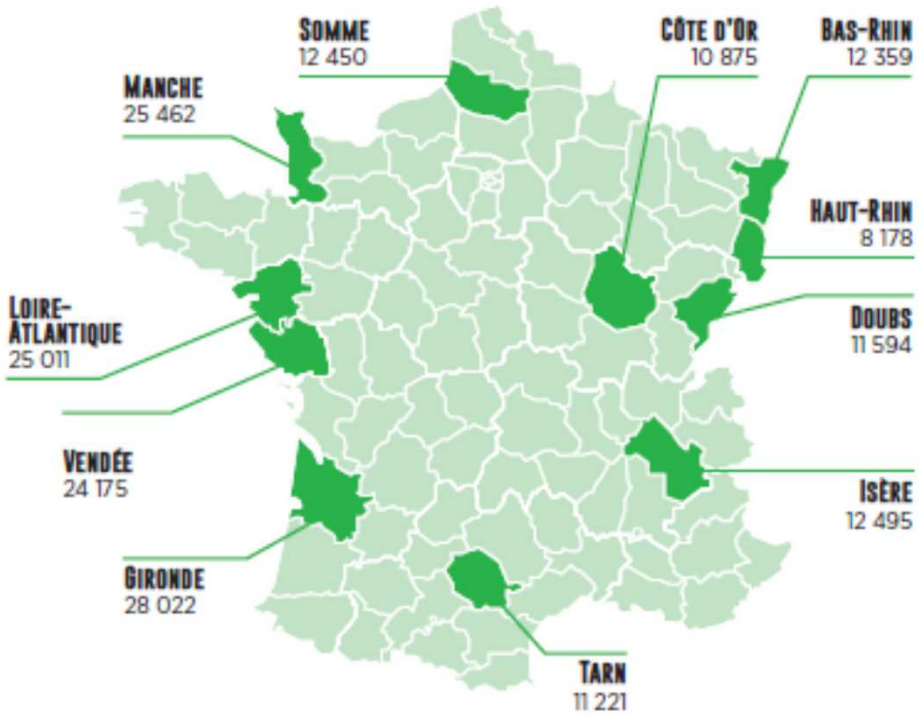
-Existence de la MSA (guichet unique)

accès aux actifs et retraités,

aux chefs d'exploitations et salariés (même non permanents)

à toutes les filières de production

Cohorte AGRICAN ?
www.agrican.fr



Rappel des objectifs:

i) Risque de cancers associé aux activités agricoles
(cultures, élevages, tâches, durée, nombre/surface)

ii) Amélioration de la mesure
de l'effet de l'exposition aux pesticides
(utilisation, ré-entrée, récolte…)

iii) Documenter risque pour les femmes, les salariés

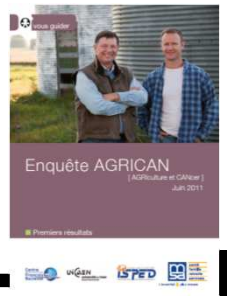
iv) Avec la puissance statistique nécessaire

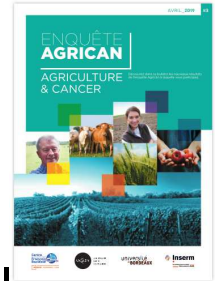
Rappel des principales étapes

Inclusion

- Adultes en 2004
- Affilié(e)s MSA (> 3 ans)
- Résidence dans un des 11 départements

- 181 842 affilié(e)s MSA
- 46% de femmes
- 50% de retraités
- >80% ont travaillé sur une ferme





2005 2007 2011 2014 2020

Suivi ?

-Statut vital (MSA, RNIPP): annuel

-Causes de décès (CépiDC): annuel

-Lieu de résidence (MSA, La Poste): annuel

-Activités agricoles (MSA depuis 2009, et nouveaux questionnaires)

-Incidence des cancers (Tous les 2 ans, registres depuis 2012)

Levêque-Morlais Int Arch Occup Environ Health 2015

Quelle gouvernance pour AGRICAN ?

Partenaires:

COORDINATION
Pierre LEBAILLY, Equipe ANTICIPE, INSERM U1086

COORDINATRICE adjointe
Isabelle BALDI, Equipe EPICENE, INSERM U1219

CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

- A BLAIR
- L BEANE-FREEMAN
- J GODET
- S HERCBERG
- N LE MOUAL
- G SEVERI
- K STRAIF
- P VASSEUR

2010, 2015, 2022?

COMITE SCIENTIFIQUE

-Investigateurs principaux

- I. BALDI
- M. BOULANGER
- P. LEBAILLY
- M. MERYET-FIGUIERE
- S. TUAL

-Membre invité permanent du Conseil Scientifique de la MSA (E. Marcotullio)

Bimestriel

COMITE DE PILOTAGE

Coordinateurs

Représentants des registres

Représentants de la Caisse Centrale et de Caisses Locales

Membres invités ponctuels

Annuel

COMITE TECHNIQUE DE PREVENTION

Représentants de la Caisse Centrale et de Caisses Locales

Représentants du Comité Scientifique

Membres invités ponctuels

Semestriel

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

En comparaison avec les populations générales départementales

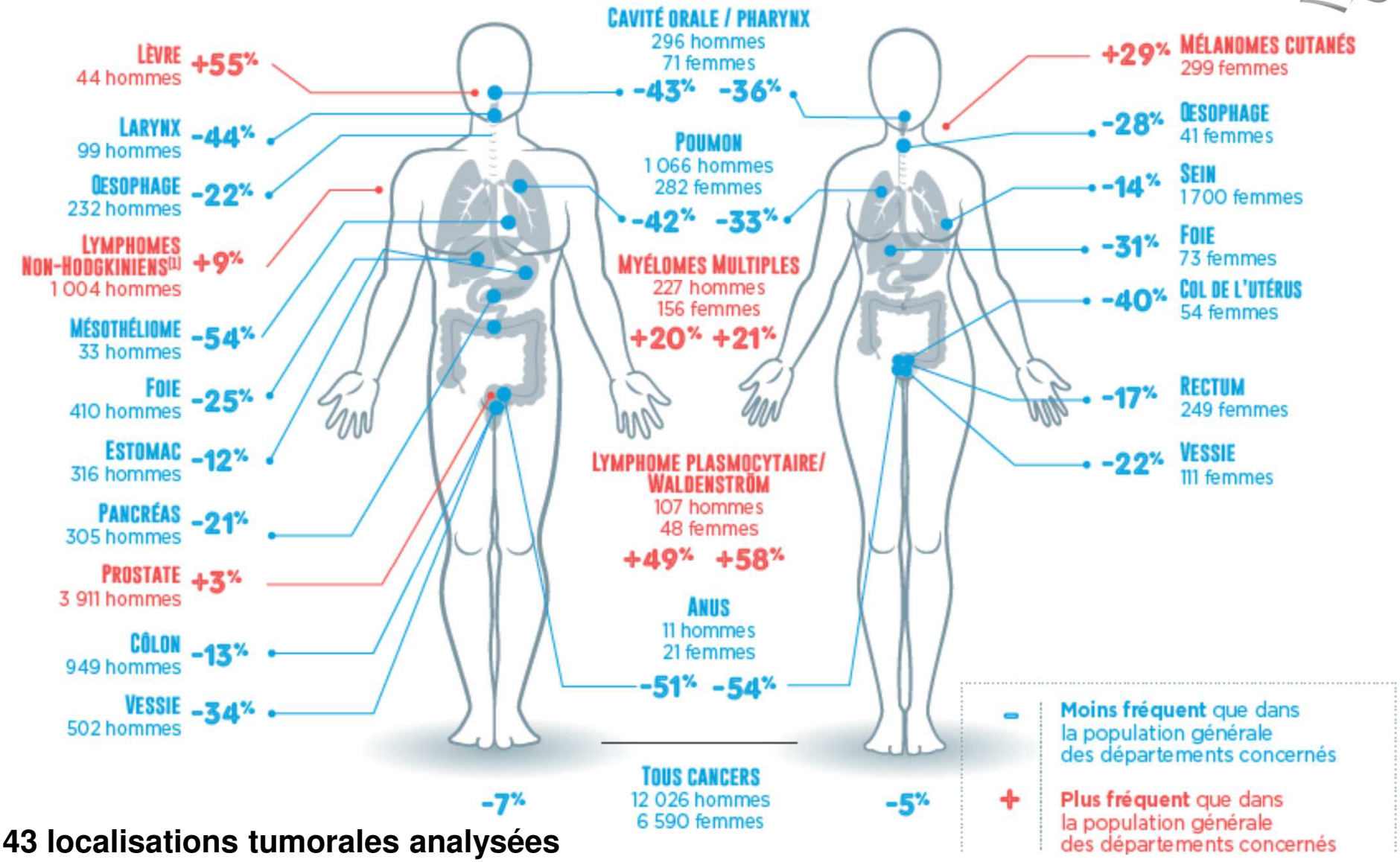
1- **Comme dans les autres études internationales** en milieu agricole depuis près de 50 ans

- une survenue de cancers globalement moins importante qu'en population générale... (une situation essentiellement expliquée un tabagisme moins élevé)
Mais
une différence moins marquée qu'attendue, en particulier chez les femmes

- **des excès de risque pour certains cancers** bien identifiés dans la littérature (prostate, lymphomes, lèvres,...)

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

En comparaison avec les populations générales départementales ?



43 localisations tumorales analysées
23 sans différence à ce stade des analyses
14 moins fréquemment et 6 plus fréquemment

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

En interne à la cohorte (le cœur de l'étude) ?

2- **Des élévations de risques de cancer observées pour les 13 cultures et les 5 élevages étudiés** (globalement ou pour des tâches particulières), avec parfois des relations dose-effet

3- **Quelques diminutions de risque de certains cancers dans quelques secteurs**, en particulier en élevage

4- **De nombreuses élévations de risque de cancer en lien avec des expositions aux pesticides** lors des traitements sur culture, mais aussi avec les traitements de semences, les traitements sur animaux, et les expositions indirectes aux pesticides (réentrée, semis, récolte...)

Historique de taches dans 5 élevages / 13 cultures

C. HISTORIQUE DES ACTIVITES AGRICOLES SUR EXPLOITATIONS (FERMES)

Avez-vous déjà travaillé sur une exploitation agricole ?

☐ Non (Si non, passer au paragraphe D, page 5)
☐ Oui, **Merci de compléter les tableaux ci-dessous en n'oubliant pas de cocher Non pour chaque secteur de culture ou élevage dans lequel vous n'avez pas travaillé**

C1 - Activités d'élevage

Avez-vous travaillé dans les secteurs d'élevage suivant ?	Avez-vous réalisé **vous-même** les tâches suivantes ? (vous pouvez cocher plusieurs tâches)	Année de début	Année de fin ou année en cours	Nombre d'animaux	
				Minimum	Maximum
Bovins :	☐ Soins animaux				
☐ Non	☐ Traite				
☐ Oui	☐ Traitements insecticides (varonage, anti-mouches…)				
	☐ Désinfection locaux				
	☐ Désinfection du matériel de traite				
Vigne :	☐ Petites façons (taille et autres travaux manuels)				
☐ Non	☐ Traitements pesticides ou herbicides				
☐ Oui	☐ Vendange/cueillette				
	☐ Travail au chai				
	☐ Entretien espaces verts				
Maïs en grain ou pour ensilage :	☐ Traitements de semences à la ferme				
☐ Non	☐ Semis				
☐ Oui	☐ Traitements pesticides ou herbicides				
	☐ Moissons/Récoltes				

Quels résultats principaux en termes de cancers au sein d'AGRICAN ?

Cancers (suivi à fin 2017) 15 000 chez les hommes 8 400 chez les femmes	Elevages					Cultures												
	Bovins	Volaille	Porcins	Chevaux	Ovins/caprins	Prairies	Blé/orge	Viticulture	Maïs	Pommes de terre	Betteraves	Arboriculture	Tournesol	Tabac	Colza	Pois/fèveroles	Maraîchage	Serres
Prostate (3 911) [1]																		
Poumons (1 348) [2,3]								A			E	E			E			
Vessie (613) [4]																		
TSNC (208) [5,6,7]			M			G		G			M		M					
Sarcomes (227) [8]																		
LNH (1 600) [9]																		
MM [9,10]																		
LLC [9]																		
LDGCB [9]																		

Lemarchand 2016[1] ; Tual 2017[2] ; Boulanger 2018[3]; Boulanger 2017[4] ; Piel 2017[5], 2019[6], 2020[7]
Renier 2021[8] ; Busson soumis[9] ; Tual 2019[10]

Analyses internes AGRICAN

Myélomes multiples S. Tual (2019)

- Activités/tâches à augmentation du risque ?

  Bovins (utilisation d'insecticides, Désinfection bâtiments)

  Ovins/caprins (utilisation d'insecticides
  désinfection bâtiments & machines à traire)

  Traitement de semences
  (Colza, pois et blé-orge)

  Application de pesticides
  (Maïs, blé-orge et pommes de terre)

  Semis (Colza)

- Activités avec diminution du risque ?

  Aucune

Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort

Séverine Tual[1,3] · Amandine Busson[1,2] · Mathilde Boulanger[1,3] · Marine Renier[1,2] · Clément Piel[6] · Camille Pouchieu[6] · Romain Pons[1,2] · Stéphanie Perrier[1,3] · Noémie Levêque-Morlais[1,3] · Patrick Karuranga[1] · Clémentine Lemarchand[1] · AGRICAN-Group · Elisabeth Marcotullio[4] · Anne-Valérie Guizard[1,3,5] · Alain Monnereau[6,7] · Isabelle Baldi[6,8] · Pierre Lebailly[1,2,3]

Analyses internes AGRICAN

Sarcomes M. Renier (accepté avec modifications)

- Activités/tâches à augmentation du risque ?

  Bovins (X1,4) (soins, traite, désinfection bâtiments),
  >10 ans et +50 bovins= x4,4

  Cochons ?
  Serres (x1,8)
  Maraîchage plein champs (x 1,6, <5ha: x1,7 et >5ha, x2,2)
  Tournesol ? Semis ?

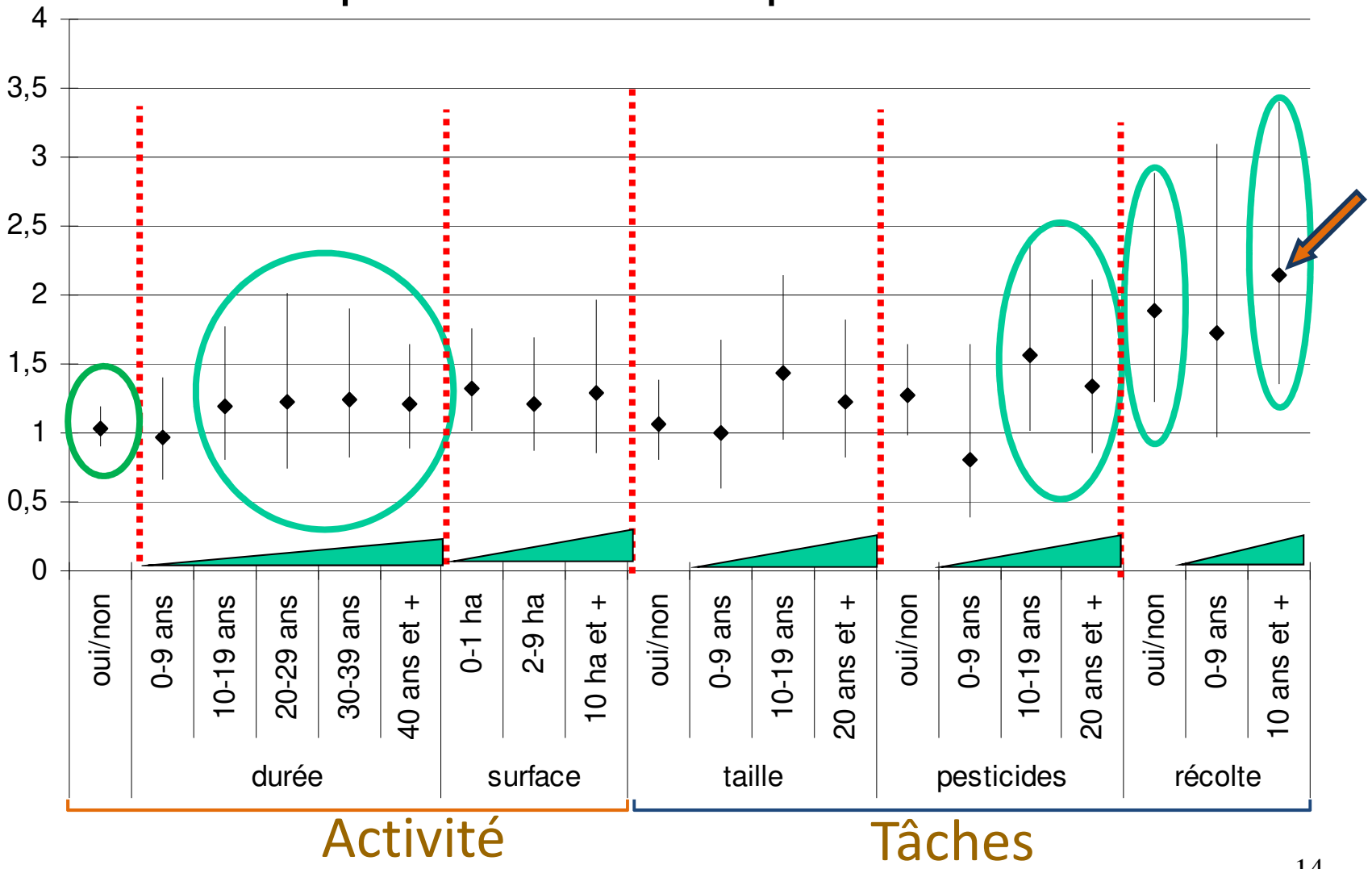
- Activités avec diminution du risque ?

  Moutons/chèvres ?

Analyses internes AGRICAN - prostate

Arboriculture fruitière ?

Ou notion « risque faible ou risque dilué » ?



= gradient d'exposition Lemarchand et al. Scand J Work Environ Health (2016)

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

5 - **Une approche de l'exposition originale à l'échelle internationale**, reposant sur des études de terrain et des reconstitutions historiques des expositions.

Très peu d'études peuvent approcher les pesticides à l'échelle des matières actives

6- **Une réflexion méthodologique sur le rôle de pesticides spécifiques:** corrélation entre les molécules, associations de molécules, pertinence d'un point de vue toxicologique

Quels outils au service de la mesure des expositions ?

Projets en expologie: Pestexpo, Airexpa

Préciser les niveaux d'exposition externe et leurs déterminants, qui soient utilisables dans des études épidémiologiques dans des contextes agricoles majeurs

500 journées d'observation (phytopharmaceutiques, *antiparasitaires*)
200 journées d'observation (poussières, endotoxines, mycotoxines *gaz d'échappement, silice*)

Résultats : comparaisons internes – effets des activités et tâches ?

Arboriculture fruitière

Quels niveaux d'exposition aux pesticides en conditions réelles ?

Etude CANEPA

Années 2016-2017

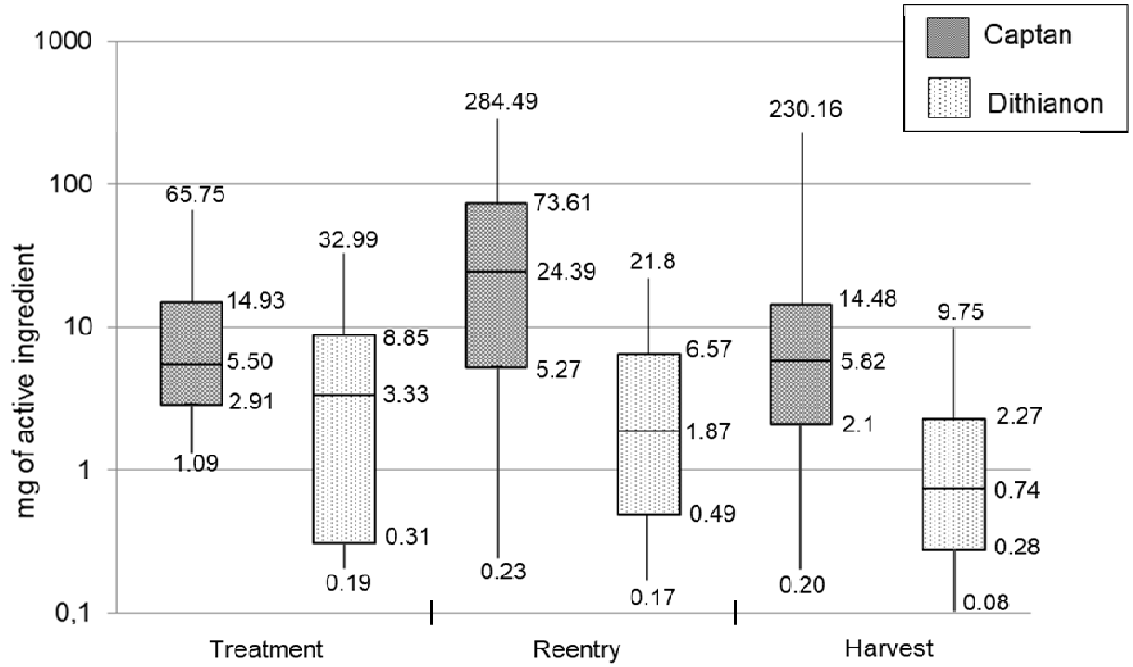
156 journées d'observations

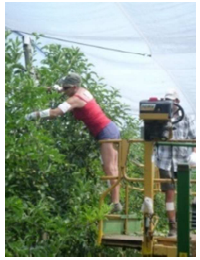
2 pesticides « traceurs »

Bureau et al. (Sous presse)

Bureau et al. (en préparation)

Bresson et al. (Soumis)





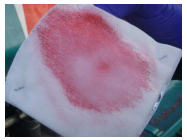
Résultats : comparaisons internes – effets des activités et tâches ?

Semis

Quels niveaux d'exposition
aux pesticides
en conditions réelles ?

Observation n°5

Peau: 2 µg + mains
Préparation: 75 µg
Semis: 18 µg



Etude Pestexpo-semis blé-orge

Années 2020-…

18 observations

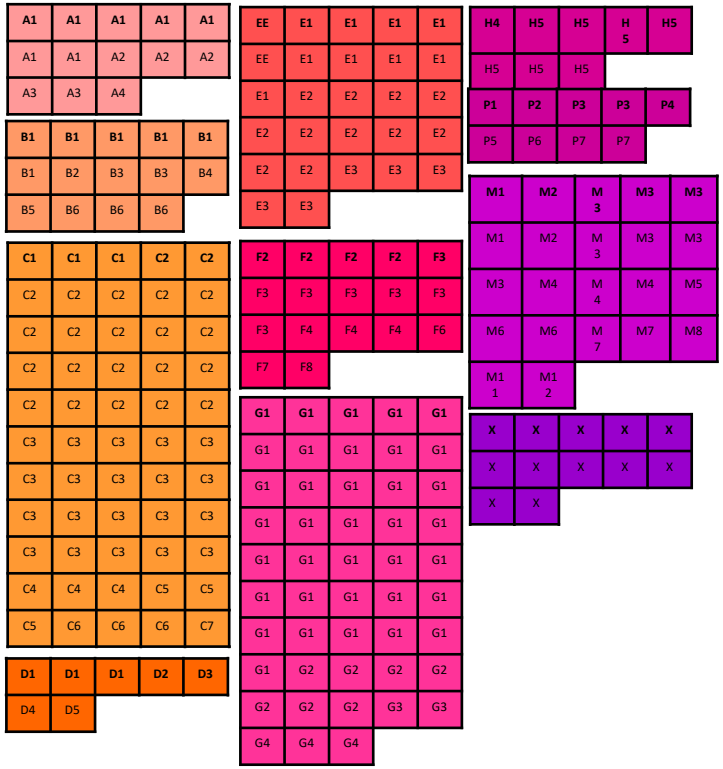
2 fongicides traceurs (fludioxonil / difénoconazole)

Prépa: 10 min (3-25) / 700 kg

Semis: 140 min (42-210) / 4,5 ha

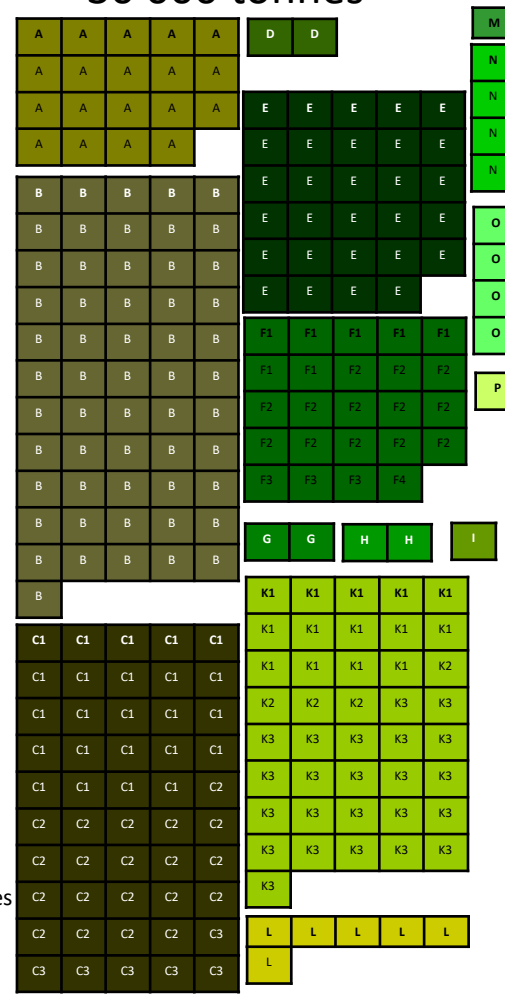
Le monde des pesticides ?

Fongicides (n=232)
27 000 tonnes

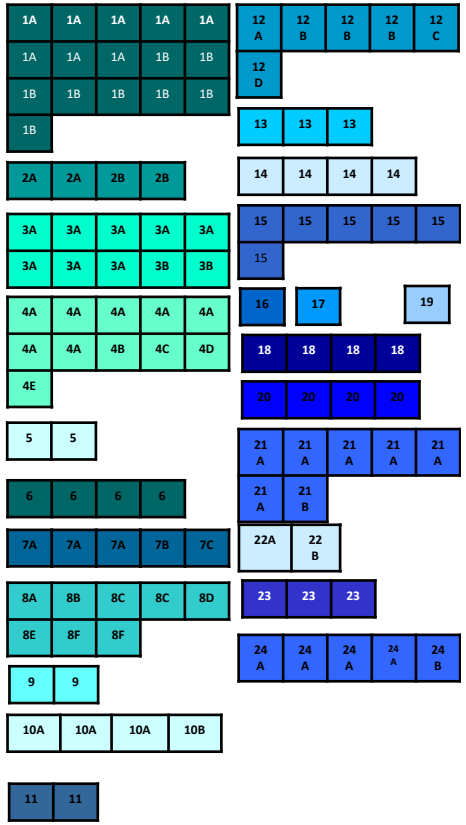


Exemple: Pour les fongicides, 10 grands groupes de modes d'action sont identifiés (A, B, C, D, E, F, G, H, M, P et X) avec des variantes au sein des groupes marqués par des chiffres.
Ainsi, le groupe G comprend 4 sous groupes avec des molécules différentes entre les sous groupes, le sous groupe G1 comprend 36 molécules dont 26 triazoles.
Source: HRAC, IRAC et FRAC (site internet)

Herbicides (n=274)
30 000 tonnes



Insecticides (n=125)
1 200 tonnes



Pestimat

Sources ?

Homologation
(MAAF / Index)

Recommandations
(AA SRPV-DRAAF)

Utilisation
Calendriers
Panel Utilisateurs
Questionnaires

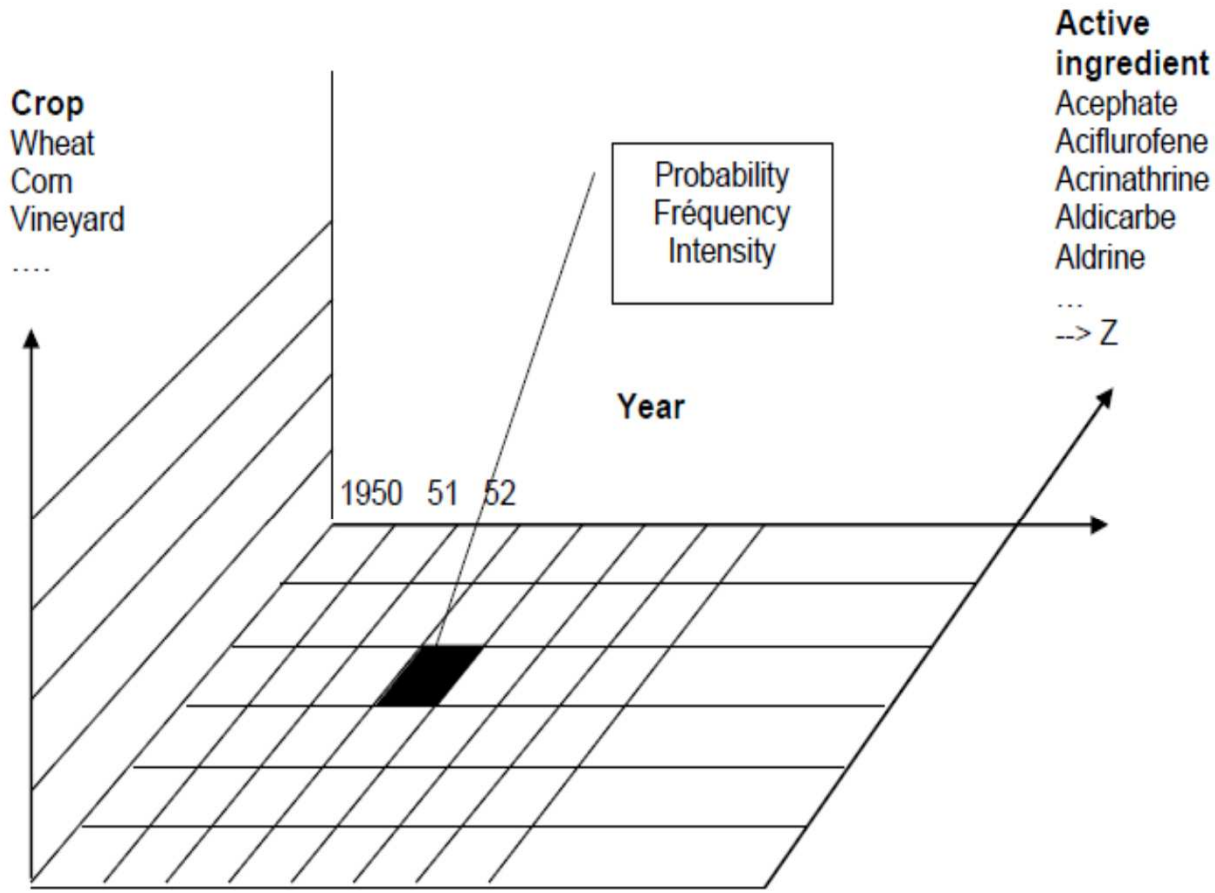


Figure 2. General design of the French crop pesticide exposure matrix PESTIMAT (1950-2011)

Baldi et al. J Exposure Analysis & Environ Epidemiology (2017)

MANCOZEBE

Vigne

4 600T

1. Ministère de l'agriculture

	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
date 1er 01/12/63																																																																					

2. Index phytosanitaire

énomination		1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	F																																																																		

3. Avertissements agricoles

énominatio	Région	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Mancozeb	1														7	11		13	8	7	9	10	12	10	12	8	8	6	15	11	11	13	11	12	12	11	11	10	14	13	7	8	7	11	9	9	9	10	10	13	11	12	15	9	10	10	8							
Mancozèbe	2																			10	11		11	7			8	10	10	7									8	7	9	9		8	9		8	9	7	8			11	12	10	10							

4. Questionnaires

dénominat ion	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979
N	28	35	38	41	43	48	50	51	57	57	60	64	68	67	68	68	68	68	69	69	72	71	72	72	72	72	70	70	70	69

5. Calendriers de traitement (base PESTICAL + XAVIER)

	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	2009	2010	2011	2012
N cdt total	1											
N citations												
P												

6. Panel Phyto

	2009
Proba	6,6
Intensité	3,1
Fréquence	2,6

7. Dose/ha

IP (AA 1960)	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	2009	2010	2011	2012
blackrot										00-2835 g		
mildiou										00-2800 g		
Excoriose										16-240 g/h		
rougeot parasitaire										00-2815 g		

- Effets de pesticides particuliers
  - SNC et carbamates (Piel 2019 & 2020)
  - Lymphomes et insecticides carbamates (soumis)
  - Prostate et insecticides organochlorés (en préparation)
  - Lymphomes – phyto-hormones & pyréthrinoïdes
  - Prostate – triazoles, chloroacétanilides, urées
  - Sein – organophosphorés & pyréthrinoïdes
  - Rein/vessie – liste à définir (SDHI, strobilurines…)

Travaux en collaboration avec l'ANSES (clustering)

8. Concentration of formulatio

IP (AA 1960)	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	2009	2010	2011	2012
Poudre PM WP									70-80%	70-80%	70-80%	70-80%
Poudre PP									6%	6%		
Liquide										455 g/L		
granules WG											60-75%	70-75%
Liquide SC SE											430-455 g/L	420-455 g/L

9. Infos complémentaires (IB aout 2014)

Le 1er produit commercial était fabriqué par Péchiney-Progil, La littorale, Sandoz, flytox, la quinoléline = DITHANE M45 (cf IP 1966). Sur le site e-phy: autorisation en décembre 1963

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

En interne à la cohorte (le cœur de l'étude) ?

7- **Des résultats aussi pour d'autres maladies que les cancers** (Bronchite chronique, asthme, maladie de Parkinson, Infertilité,...)

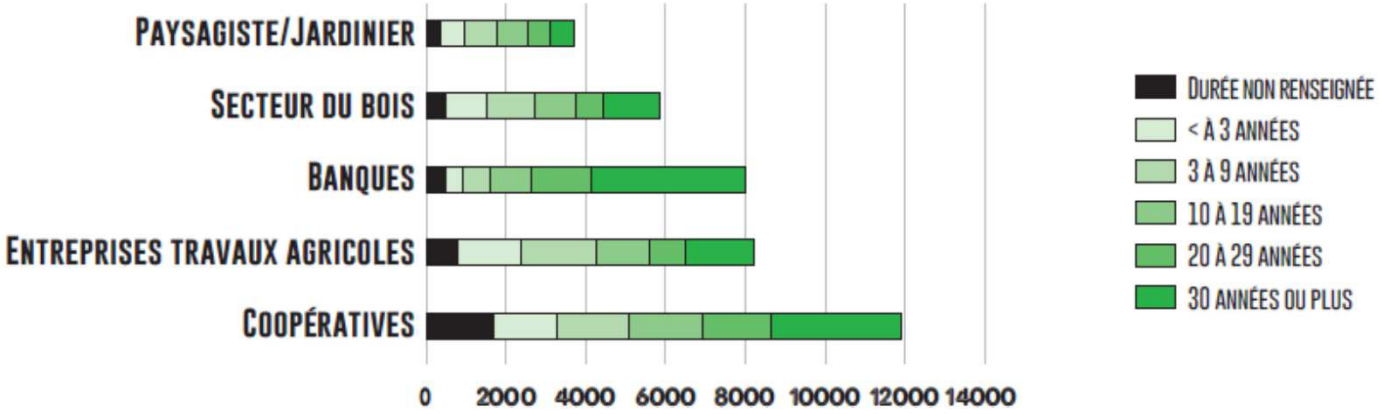
AGRICAN: Résumé des résultats obtenus à ce jour
Autres maladies que cancers

	Bovins	Chevaux	Cochons	Chèvres/moutons	Volaille	Prairies	Blé-orge	Maïs	Viticulture	Pommes terre	Betteraves	Arboriculture	Pois	Colza	Tournesol	Tabac	Serres	Légumes
BC (8%) [1]	■									■								
Asthme [2] (8%)		■				■			■		■	■					■	
Parkinson[3] (1,2%)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	NA	NA
Infertilité[4]	■								■									

Tual 2013[1] ; Baldi 2014[2] ; Pouchieu 2018 [3]; Pons 2021 [4]

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

8. **Des opportunités d'étudier des sous-cohortes** dans des groupes d'affiliés spécifiques (Espaces Verts...Coopératives, Secteur du Bois...)



Travailleurs des Espaces Verts – AGRICAN

Identifiés par le Questionnaire Inclusion, Questionnaire de Suivi
N= 6 247

Plus de cancers que agriculteurs.(rices)
Notamment : Prostate, (Sein), Mélanome, thyroide, testicule

Plus de dépression et maladies allergiques

Quels enseignements à ce stade des analyses ?

9. **Une cohorte intégrée dans un consortium international**: opportunités de comparer des résultats avec d'autres contexte agricoles et d'échanger avec d'autres équipes sur les résultats. Une forme de reconnaissance de la valeur de la cohorte et de l'importance de ses résultats

Consortium AGRICOH

12 pays – 29 cohortes (www.agricoh.iarc.fr)

7 cohortes	AGRICAN	AHS	CNAP	KMCC	MESA	SUS	Austr.
Effectif (hommes)	71 944	49 829	41 208	3 727	1 915	1 675	12 050
Nb cancer prostate	2 225	2 790	1 906	34	97	0	189
SIR	1,05*	1,13*	1,05*	0,70*	1,25*		1,00

Meta-SIR: men

Cancer site	N of studies	I square	SIR (95% CI)
Prostate	6	73.3	1.07 (1.00, 1.13)

CONCLUSIONS GENERALES

-Excès de risque de cancers chez les agriculteurs confirmé en France

Nombreux (tous?) secteurs concernés

Pesticides au sens large, autres tâches, autres nuisances?

-Exposition aux pesticides existe même en 2021…

Ré-entrée, récolte, contact avec le matériel de traitement (tracteurs…)

-Prévention primaire commence par

Elimination du risque, substitution…

Formation initiale, continue… innovations nécessaires !

Protection collective !!! Matériel !!! Conditionnement !!!

et en dernier lieu les EPI…

-Prévention secondaire ? MGUS ?...

-Réparation ?

Tableaux RA58, RA59, Prostate ?

Fonds d'indemnisation des victimes de pesticides

AGRICAN
Suites sur période 2021-2025 ?

1. Suivi de l'état de santé et des expositions continue…
   - -Croisement avec registres (2 000 nouveaux cancers/an)
   - -RNIPP Total + CépiDC (4 000 décès/an)
   - -Questionnaires spécifiques/activité
2. Recherche des facteurs de risques professionnels agricoles
   - Lymphomes (S Tual, K Abdelmalki)
     - Rôle de pesticides (Bz, PhytoH, Pyr., Chloro…)
   - Cancers hormono-dépendants (M Renier ; M Boulanger ; J Hippert ; J Kim)
     - Rôle des activités agricoles (Ovaires, Sein)
     - Rôle de pesticides (OCs, Urées, Triazoles, pyrétrinoïdes et OPs)
   - Cancers Colo-rectaux (M Talibov)
   - Cancers du rein et de la vessie (C Nassar, M Boulanger, B Clin-Godard)
   - Maladie de Parkinson, Alzheimer, SLA (I Baldi)
   - Troubles de la reproduction (endométriose…)
3. Mise en place d'une biothèque ciblée
4. Etudes d'exposition continuent (Pestexpo, Airexpa…)

Equipe « AGRICAN » - Novembre 2021

Coordination

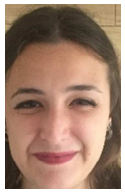
P Lebailly I Baldi

Chercheurs – Enseignants-chercheurs (4 ETP)

M Boulanger B Clin-Godard R Delépée C Lopez M Meryet-Figuière F Morlais S Tual

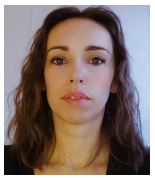
Doctorants (6 ETP)

L De Graaf P Evenden J Hippert M Morin-Renier C Nassar Q Vandolaeche



Personnel technique (4,9 ETP)

S Déant AS Lacauve Y Lecluse C Meyer E Niez S Perrier V Tribouillard



- **Financeurs :**

  Ligue Nationale contre le Cancer
  Fondation de France
  Mutualité Sociale Agricole / INMA
  Agence Nationale de SÉcurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES)
  Agence Française pour la Biodiversité (Ecophyto)
  Conseil Départemental du Calvados
  Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse
  Université de Caen Normandie
  Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
  Nombreuses associations (Perche Rose, Vaincrabe, Pour la bonne cause…)

Pour en savoir plus:

Expertise INSERM nouvelles données - 2021

www.agrican.fr

www.agricoh.iarc.fr