



« Cohorte AGRiculture & CANcer (AGRICAN)
parmi les affiliés MSA, quels résultats, quelles perspectives? »



Pourquoi faire une telle grande cohorte en France ?

- CANCERS MOINS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE	? CANCERS MAL ÉTUDIÉS EN MILIEU AGRICOLE	+ CANCERS PLUS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE
<p>TRÈS LIÉS AU TABAGISME :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poumons, bronches, trachée ▪ Œsophage ▪ Vessie ▪ Pancréas <p>LIÉS À L' ALIMENTATION ET/OU L' ACTIVITÉ PHYSIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Côlon ▪ Foie 	<p>PEU OU PAS LIÉS AU TABAGISME :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sein (femmes & hommes) ▪ Rein, rectum, testicules ▪ Ovaires, col de l'utérus ▪ Tissu conjonctif 	<p>PEU OU PAS LIÉS AU TABAGISME :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sang : leucémies, myélomes... ▪ Ganglions : lymphomes ▪ Prostate ▪ Cerveau ▪ Peau ▪ Lèvres ▪ Estomac

- **Activités agricoles importantes (> 1 Million travailleurs)**
Rôle de ces activités (élevages, cultures...)?
Rôle de l'utilisation de pesticides ?
 - **1^{er} pays** utilisateur en Europe
 - Types de **pesticides** utilisés
- **Peu de données au niveau international sur les risques₂ chez les salariés, les femmes**



Cohorte AGRICAN ?

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 **femmes, salariés, saisonniers?**
- iv) Avec la **puissance statistique** nécessaire

Quelles expositions agricoles étudiées ?

Poussières
(bactéries, champignons, toxines...)



Gaz d'échappement

UV

Pesticides
(phyto/biocides/médic
vété)



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



Solvants

Virus

Pesticides à usage professionnel agricole ?

De quels pesticides parle t-on ?

- Produits **phytopharmaceutiques** (Règ 11107/2009)?



- **Biocides** (Règ 528/2012) ?



- Médicaments **vétérinaires** (Dir 2001/82/CEE)?



Marché “pesticides agricoles”

Marché **mondial**: 2011: **44 Mds dollars** (30 en 2006...), **81 en 2020**

>4 Millions de Tonnes /an

Glyphosate > 700 000 Tonnes/an

DDT > 5 000 Tonnes/an

France : ~1,9 Milliards €

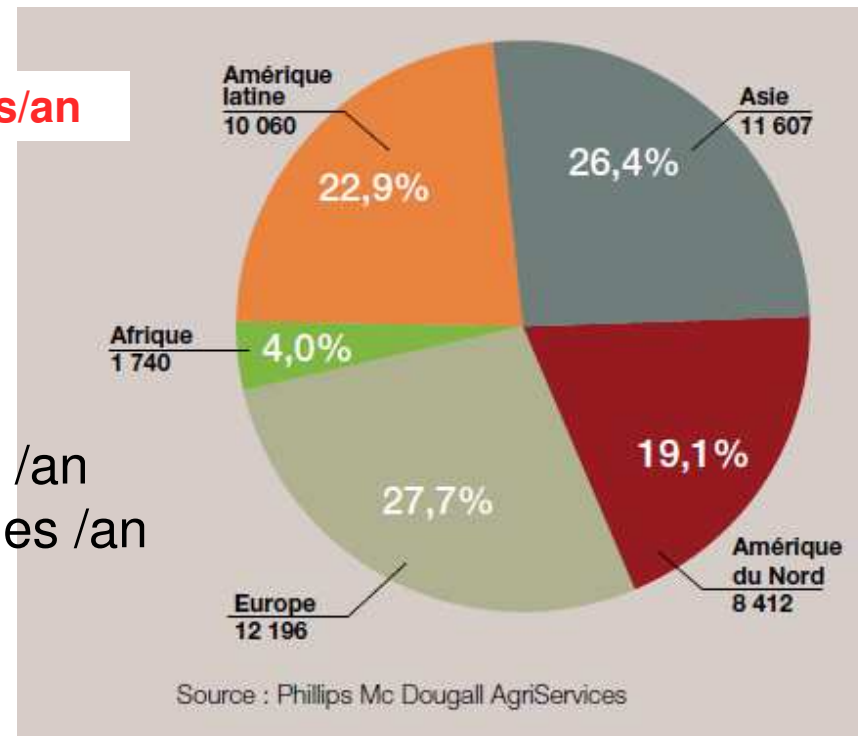
Tonnage ?

Années 30: 250 000 Tonnes /an

Années 2000: 100 000 Tonnes /an

Depuis 2009 :

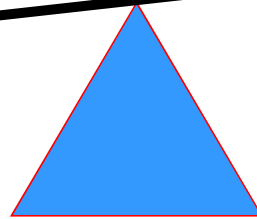
~ 60 à 80 000 Tonnes /an



Evaluation des risques liés à l'usage de pesticides ?

Bénéfice

Rendement ?!
Stabilité production ?!
Qualité(s) ?!
Prix des aliments ?!



Risque

Santé ?!
Environnement !
Qualité(s) ?!

Danger X **Exposition** = **Risque** 

-Années 1970s: 226
(génotoxicité ?)



Déterminants ?


EPIs en dernier recours...

-Années 1990s: 500?
(exposition?)





-Années 2020s: 400?
(neuro? Epigéné?...)






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

Suivi ?

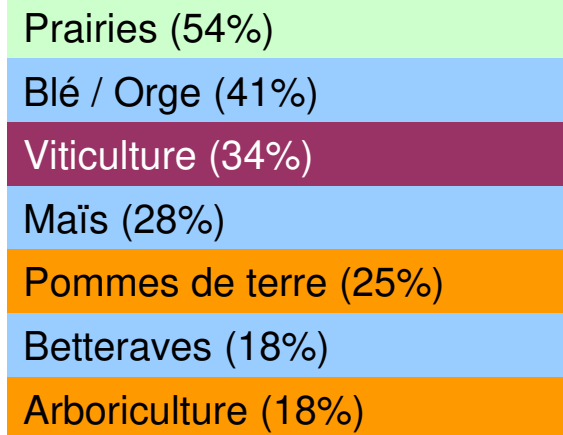
- Statut **vital** (MSA, RNIPP): annuel depuis **2009**
- **Causes de décès** (CépiDC): annuel depuis **2009**
- Lieu de **résidence** (MSA, La Poste): annuel depuis **2009**
- **Activités agricoles** (MSA depuis **2009**, et nouveaux questionnaires)
- **Incidence des cancers** (registres depuis **2012**)

8

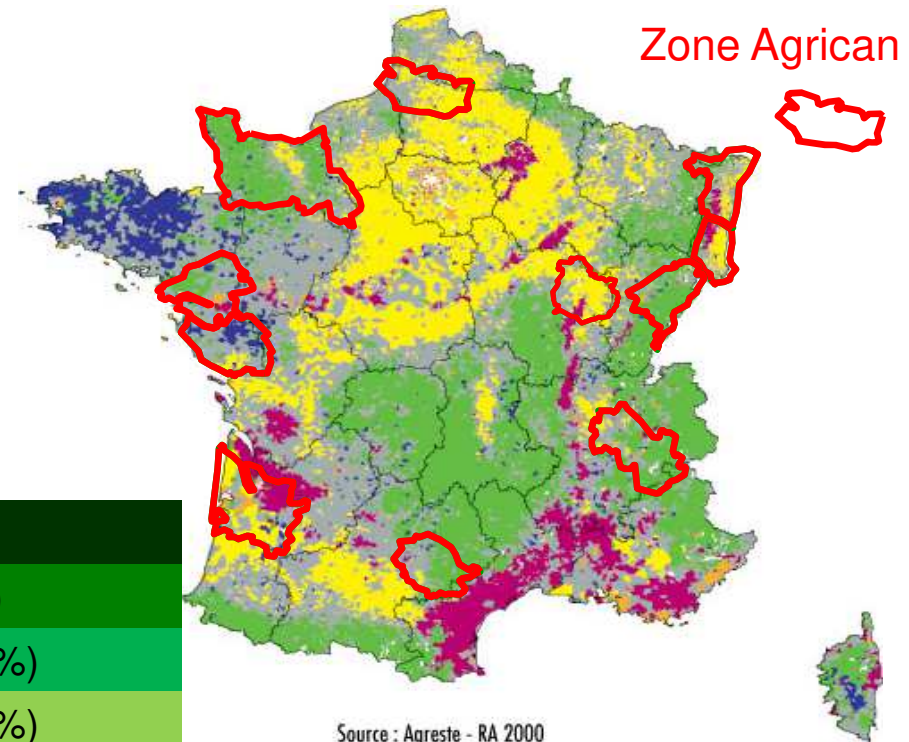
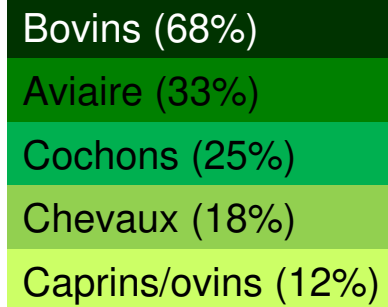
Levêque-Morlais Int Arch Occup Environ Health 2015

Caractéristiques à l' inclusion

13 cultures & 5 élevages (2 à 5 tâches)



Maraichage (<10%)
 Serres (<10%)
 Colza(<10%)
 Pois (<10%)
 Tournesol (<10%)
 Tabac (<10%)



Source : Agreste - RA 2000

AGRICAN

1) Comparaison avec la population générale

A. Causes de décès (période 2005-2009)?

Meilleure espérance de vie !

Int Arch Occup Environ Health (2015) 88:61–73
DOI 10.1007/s00420-014-0933-x

ORIGINAL ARTICLE

The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period

Noémie Levêque-Morlais · Séverine Tual ·
Bénédicte Clin · Annie Adjemian · Isabelle Baldi ·
Pierre Lebaillly

Explications possibles ?

- Tabagisme nettement plus faible !
- Meilleure alimentation ? Activité physique ?



AGRICAN

1) Comparaison avec la population générale

A. Causes de décès (période 2005-2015) ?



Hommes

XVII. Causes externes de blessure et d'empoisonnement	1580,66	1357	0,86 (0,81-0,91)*
XVII.1 Accidents	1114,88	867	0,78 (0,73-0,83)*
XVII.1.01 Accidents de transport	94,06	78	0,83 (0,66-1,03)*
XVII.1.02 Chutes accidentelles	344,02	240	0,70 (0,61-0,79)*
XVII.1.03 Intoxications accidentelles	58,66	41	0,70 (0,50-0,95)*
XVII.2 Suicides	372,61	423	1,14 (1,03-1,25)*
XX. Toutes Causes DC	28000,7	20899	0,75 (0,74-0,76)*

Femmes

XVII. Causes externes de blessure et d'empoisonnement	1019,59	819	0,80 (0,75-0,86)*
XVII.1 Accidents	877,34	653	0,74 (0,69-0,80)*
XVII.1.01 Accidents de transport	32,61	28	0,86 (0,57-1,24)
XVII.1.02 Chutes accidentelles	280,11	205	0,73 (0,64-0,84)*
XVII.1.03 Intoxications accidentelles	48,82	43	0,88 (0,64-1,19)
XVII.2 Suicides	82,74	121	1,46 (1,21-1,75)*
XX. Toutes Causes DC	20918,6	15632	0,75 (0,74-0,76)*

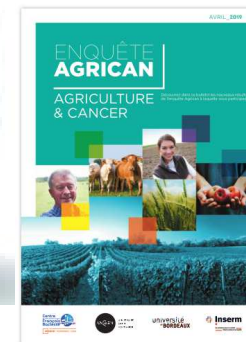
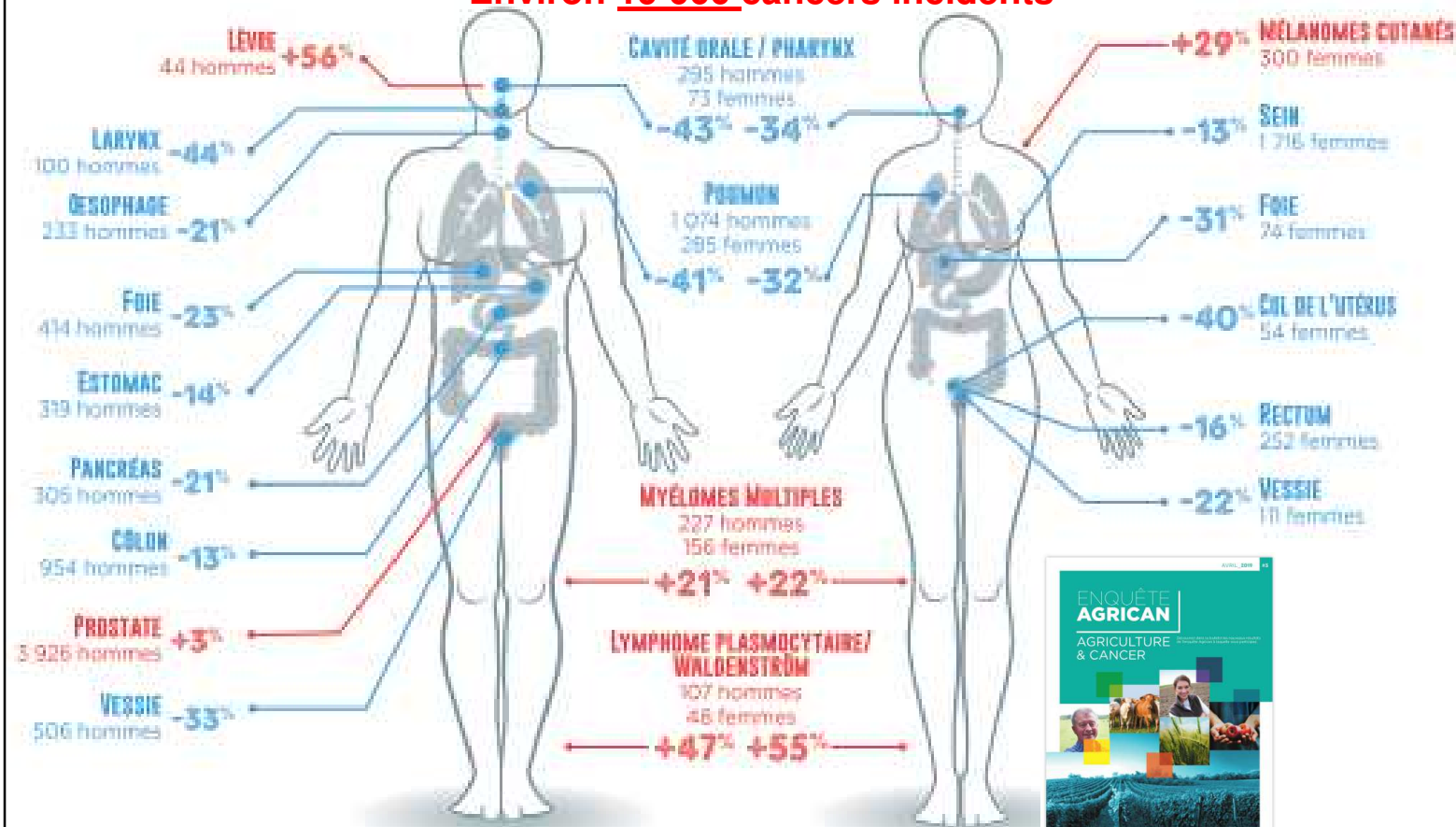
AGRICAN

1) Comparaison avec la population générale

B. Nouveaux cas de cancers (période 2005-2015) ?



Environ **19 000** cancers incidents



Lemarchand et al. Cancer Epidemiol 2017 (période 2005-2011) +

Cohorte du Calvados (n=6 071 agriculteurs, 1 252 cancers)

1) Comparaison avec la population générale

Nouveaux cas de cancers (période 1995-2015) ?

	Hommes	Femmes
Tous	0,93 (834)	1,06 (418)
Mélanomes cutanés	0,55 (8)	1,55 (17)
Sein	(0)	0,93 (105)
Prostate	1,18 (299)	
« LNH »	1,24 (71)	1,24 (41)
Colon	0,79 (52)	0,82 (34)
Rectum	0,76 (32)	0,59 (12)

Incidence au sein de la cohorte AHS



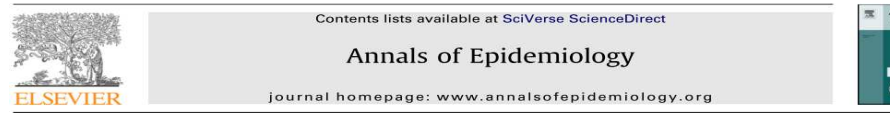
Point fin 2014/2015 (Lerro 2019), > 12 400 cancers incidents

	« Private »	« Commercial »	Conjoints
Tous	0,91 (8 256)	0,83 (444)	0,89 (3 720)
Lèvres	2,22 (63)	(4)	1,76 (7)
Mélanome cutan.	1,01 (393)	1,03 (26)	1,21 (177)
Sein	0,86 (63)	(2)	1,05 (1 389)
Prostate	1,15 (3 169)	1,02 (149)	0,90 (11)
Colon (P / D)	0,94 (310) 0,99 (226)	0,89 / 0,93	0,93 / 0,91
Rectum	0,95 (260)	0,89 (17)	0,75 (74)
Anus	0,44 (8)	(1)	0,30 (6)
« LNH »	1,12 (624)	0,85 (32)	1,09 (265)
<i>LLC</i>	1,17 (166)	0,93 (9)	0,88 (43)
<i>LDGCB</i>	1,16 (145)	0,56 (5)	1,23 (70)
<i>Folliculaire</i>	1,14 (81)	1,25 (7)	1,33 (54)
<i>MM</i>	1,18 (146)	0,71 (5)	1,04 (57)
LAM/Leuc.Mono.	1,29 (86)	(3)	1,21 (33)
SMD	0,84 (48)	(0)	0,95 (19)

AGRICAN

2) Analyses internes (Hors Cancers)

- **Bronchite Chronique** (Tual et al., 2013)



Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRICulture and CANcer) cohort

Séverine Tual PhD^{a,b,c,*}, Bénédicte Clin MD, PhD^{a,b,d}, Noémie Levêque-Morlais MS^{a,b,c}, Chantal Raheison MD, PhD^{e,f,g}, Isabelle Baldi MD, PhD^{e,f,g}, Pierre Lebaillly PhD^{a,b,c}

- **Asthma** (Baldi et al. 2014)



Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort

Isabelle Baldi^{a,b,c,*}, Céline Robert^{a,b}, Florence Piantoni^{a,b}, Séverine Tual^{d,e,f}, Ghislaine Bouvier^{a,b}, Pierre Lebaillly^{d,e,f}, Chantal Raheison^{a,b,g}

- **Maladie de Parkinson** (Pouchieu et al. 2018)

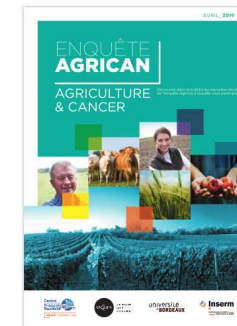


International Journal of Epidemiology, 2018, 299–310
doi: 10.1093/ije/dyx225
Advance Access Publication Date: 9 November 2017
Original article

Miscellaneous

Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study

Camille Pouchieu,^{1*} Clément Piel,¹ Camille Carles,^{1,2} Anne Gruber,¹ Catherine Helmer,³ Séverine Tual,^{4,5,6} Elisabeth Marcotullio,⁷ Pierre Lebaillly^{4,5,6} and Isabelle Baldi^{1,2}



AGRICAN

2) Analyses internes (Cancers)



- Prostate (Lemarchand et al., 2016)



Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort

by Clémentine Lemarchand, PhD,^{1,2,3} Séverine Tual, PhD,^{1,2,3} Mathilde Boulanger MD, MSc,^{1,2,4} Noémie Levêque-Morlais, MSc,^{1,2,3} Stéphanie Perrier, MSc,^{1,2,3} Bénédicte Clin, MD, PhD,^{1,2,4} Anne-Valérie Guizard, MD, PhD,^{1,5} Michel Velten, MD, PhD,⁶ Emma Rigaud, MSc,⁷ Isabelle Baldi, MD, PhD,^{8,9,10} Pierre Lebaillly, PhD^{1,2,3}

- Poumons (Tual et al. 2017)



Exposure to Farm Animals and Risk of Lung Cancer in the AGRICAN Cohort

Séverine Tual*, Clémentine Lemarchand, Mathilde Boulanger, Jean-Charles Dalphin, Bernard Rachet, Elisabeth Marcotullio, Michel Velten, Anne-Valérie Guizard, Bénédicte Clin, Isabelle Baldi, and Pierre Lebaillly

- Poumons (Boulanger et al. 2018)



Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort

Mathilde Boulanger,^{1,2} Séverine Tual,^{1,2} Clémentine Lemarchand,¹ Anne-Valérie Guizard,^{1,3} Patricia Delafosse,⁴ Elisabeth Marcotullio,⁵ Romain Pons,¹ Clément Piel,⁶ Camille Pouchieu,⁶ Isabelle Baldi,^{6,7} Bénédicte Clin,^{1,8,9} Pierre Lebaillly,^{1,2,9} AGRICAN group

- Myélome Multiple (Tual et al. 2019)



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 Piel⁶ · Camille Pouchieu⁶ · Romain Pons^{1,2} · Stéphanie Perrier^{1,3} · Noémie Levêque-Morlais^{1,3} · Patrick Karuranga¹ · Clémentine Lemarchand¹ · AGRICAN-Group · Elisabeth Marcotullio⁴ · Anne-Valérie Guizard^{1,3,5} · Alain Monnereau^{6,7} · Isabelle Baldi^{6,8} · Pierre Lebaillly^{1,2,3}

AGRICAN

2) Analyses internes (Résumé Cancers)




- **Vessie** (Boulanger et al., 2017)



International Archives of Occupational and Environmental Health


Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRICulture and CANcer cohort

Mathilde Boulanger , Séverine Tual, Clémentine Lemarchand, Anne-Valérie Guizard, Michel Velten, Elisabeth Marcotullio, Isabelle Baldi, Bénédicte Clin, Pierre Lebailly

- **Tumeurs SNC** (Piel et al., 2017)



Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN

Clément Piel ¹, Camille Pouchieu^{1,2}, Séverine Tual^{3,4,5}, Lucile Migault¹, Clémentine Lemarchand^{3,4,5}, Camille Carles^{1,6}, Mathilde Boulanger^{3,4,7}, Anne Gruber^{1,2}, Virginie Rondeau¹, Elisabeth Marcotullio⁸, Pierre Lebailly^{3,4,5}, Isabelle Baldi^{1,2,6} and the AGRICAN group⁹

2) Analyses internes AGRICAN (Résumé Cancer



Cancers	Elevages						Cultures												
	Bovins	Ovolaille	Porcins	Chevaux	Ovins/caprins		Prairies	Blé/Orge	Viticulture	Maïs	Pommes de Terre	Betteraves	Arboriculture	Tourne-sol	Tabac	Colza	Pois/féveroles	Maraîchage	Herbes
Prostate	■		■				■			■		■	■	■					
Poumons	■	■	■	■				■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■
Vessie																			
TSNC			M				G	G		■	M		M						
Sarcomes	■	■																	■
LNH	■	■					■	■	■	■	■		■		■				
MM	■				■		■	■	■	■					■				
LLC		■		■	■		■	■	■	■			■						
LDGCB		■			■		■	■	■	■				■				■	

A: Adénocarcinomes ; E:Epidermoïde ; M:Méningiome ; G:Gliome

Prostate (Lemarchand et al. 2016)

Poumons-élevages (Tual et al 2017) ; Poumons-cultures (Boulangier et al 2018)

Vessie (Boulangier et al 2017)

TSNC (Piel et al 2017)

Sarcomes (Renier et al Soumis)

LNH-MM (Tual et al 2019) ; LNH-3 ss types (Busson et al Préparation)

2) Analyses internes AGRICAN (Cancers)

B. Effet des activités agricoles

sur les cancers de la prostate

Thèse C. Lemarchand (Ligue contre le cancer)



• Activités à augmentation du risque ?

➔ **Bovins** (utilisation d'insecticides ?)

➔ **Arboriculture** (utilisation de pesticides ? récolte?)

Blé-orge (**non utilisateurs de gants quand traitement ?**)

Tournesol ? Tabac ? Pommes de terre ? Cochons ? Foins ?

• Activités avec diminution de risque ?

Aucune

Original article

Scand J Work Environ Health. 2016;42(2):144–152. doi:10.5271/sjweh.3552

Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort

by Clémentine Lemarchand, PhD,^{1,2,3} Séverine Tual, PhD,^{1,2,3} Mathilde Boulanger MD, MSc,^{1,2,4}

Noémie Levêque-Morlais, MSc,^{1,2,3} Stéphanie Perrier, MSc,^{1,2,3} Bénédicte Clin, MD, PhD,^{1,2,4}

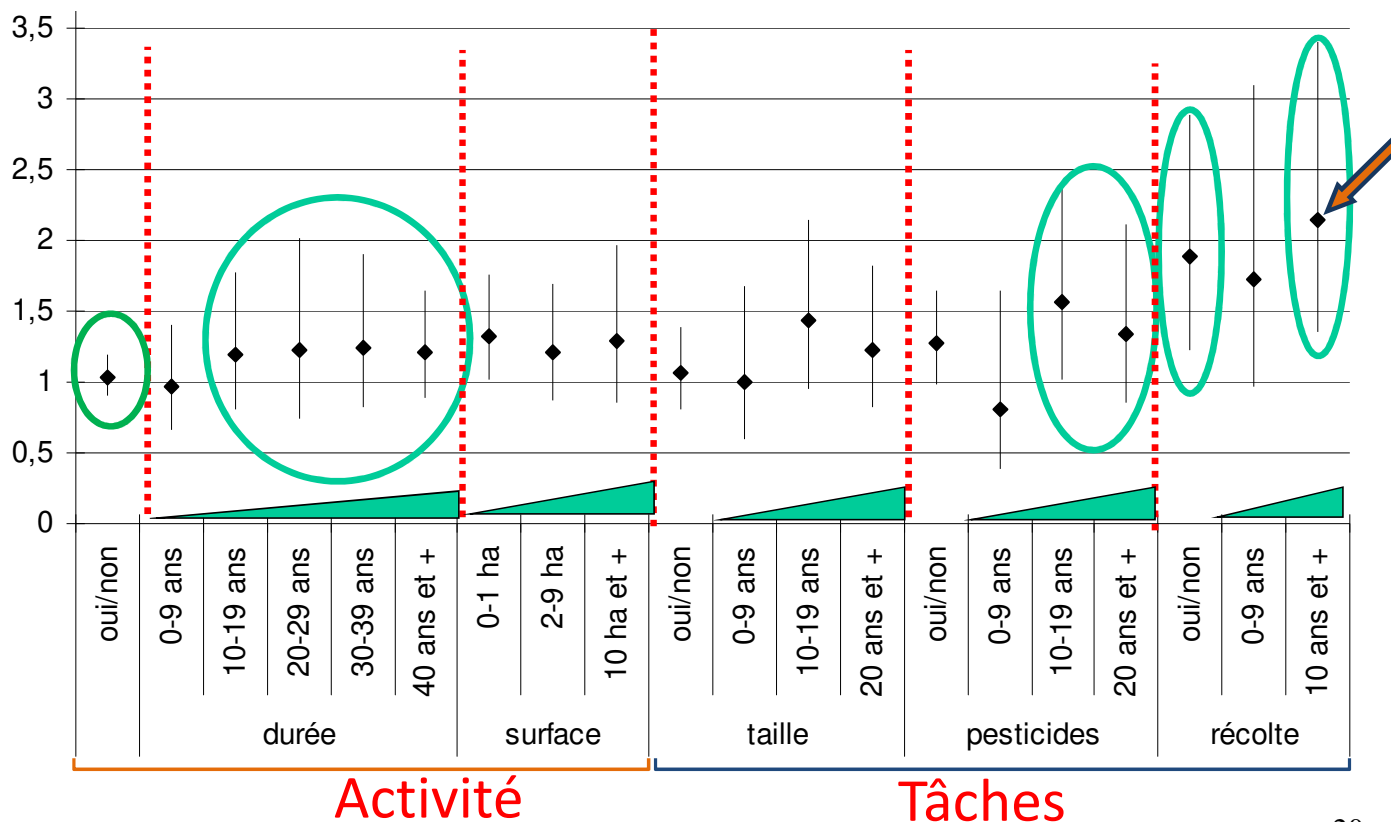
Anne-Valérie Guizard, MD, PhD,^{1,5} Michel Velten, MD, PhD,⁶ Emma Rigaud, MSc,⁷ Isabelle Baldi, MD,

PhD,^{8,9,10} Pierre Lebailly, PhD^{1,2,3}

Analyses internes AGRICAN - prostate



Arboriculture fruitière ?

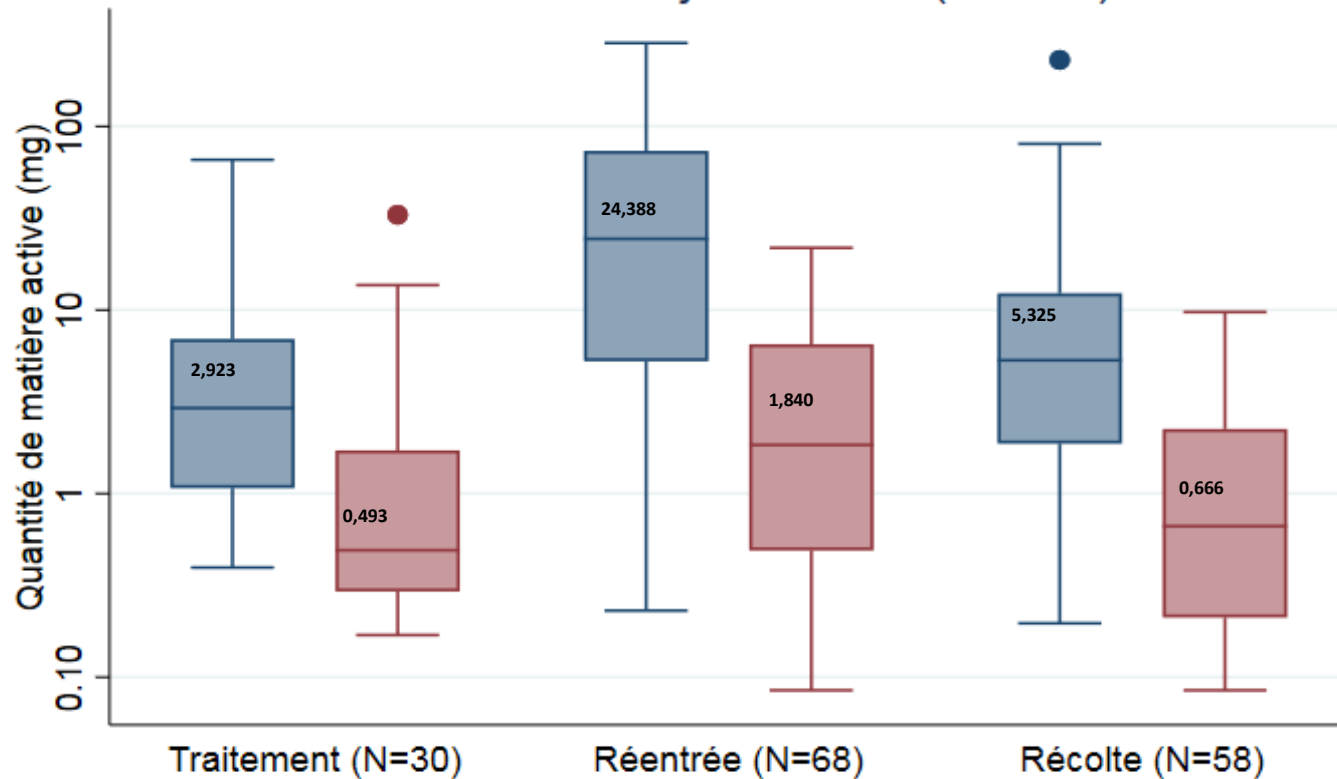


= gradient d'exposition Lemarchand et al. Scand J Work Environ Health (2016)

Etude pest-expo (Arboriculture)

Contamination journalière (N=156)

4 000 dosages



Captane Dithianon

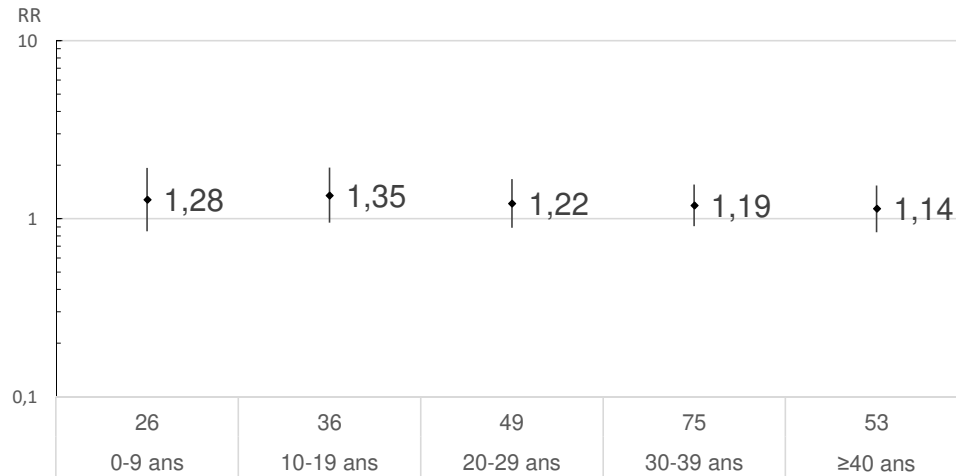


Analyses internes AGRICAN - prostate

Elevages de bovins (insecticides)

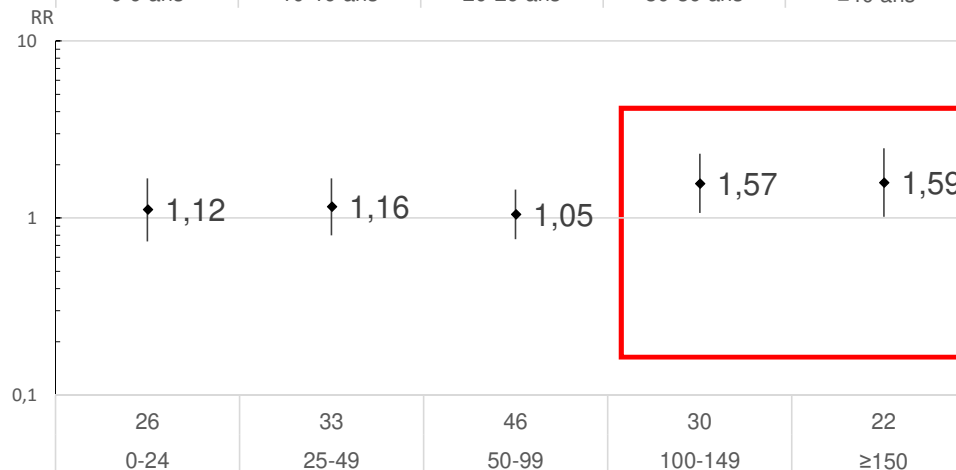


Nombre d'années de traitement



P de tendance= 0,22

Nombre d'animaux traités



P de tendance= 0,01

Lemarchand et al. Scand J Work Environ Health (2016)

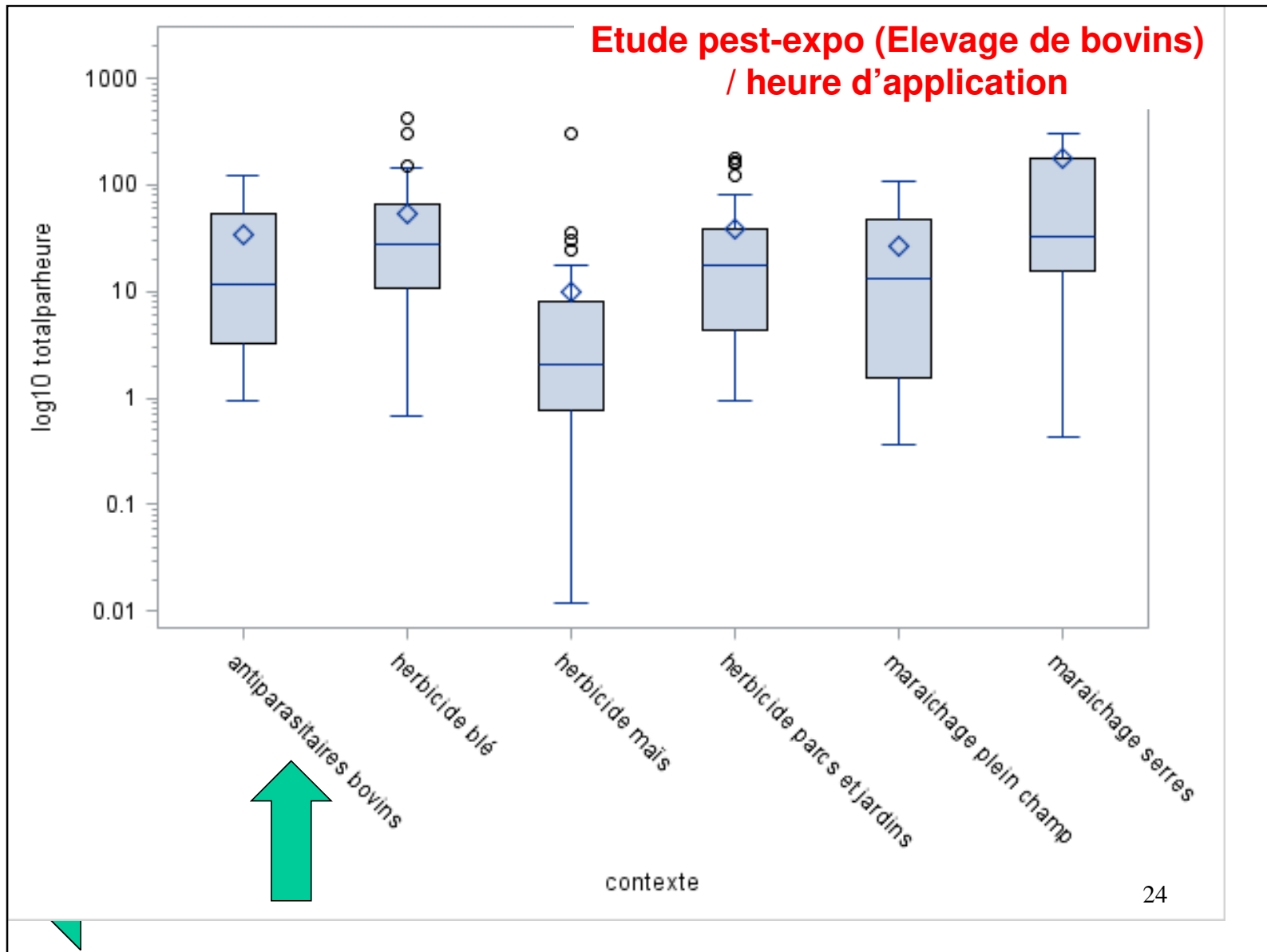
Etude pest-expo (Elevage de bovins)



Préparation



“Application”



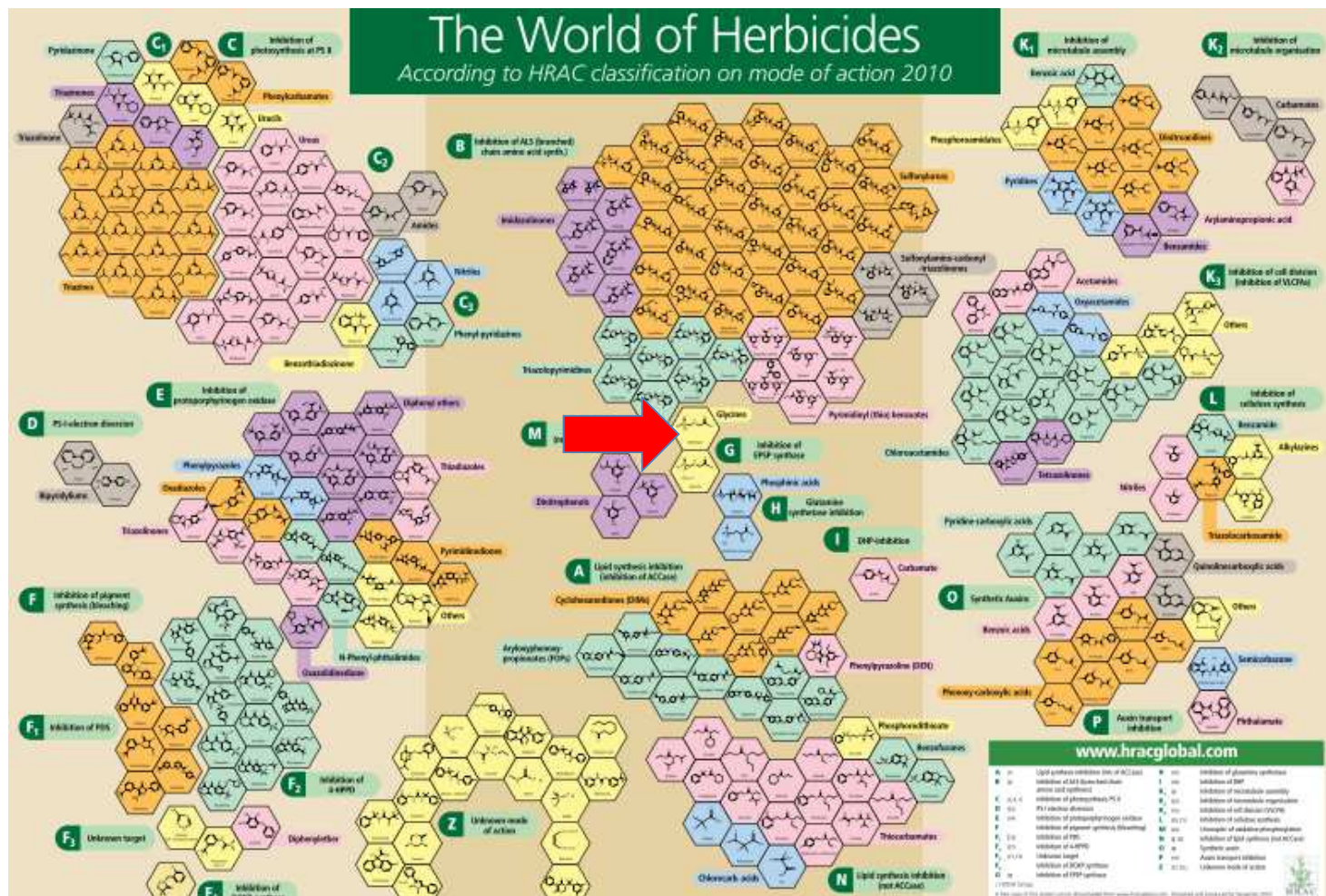
AGRICAN

2) Analyses internes

C. Effet de pesticides particuliers ?




Pesticides?




Insecticides?

Groupe 1: Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase (AChE) pour les insectes (spécifiquement des groupes 1A et 1B)




1A Carbamates




1B Organophosphates

Groupe 2: Antagonistes de l'activité per la SBRA du canal ionique chlorure




2A Cytodifène
Organostannés




2B Phenylpyrazoles
(Phényles)

Groupe 3: Modulateurs du canal ionique sodique pour les insectes (spécifiquement du groupe 3A et 3B)



3A Pyridoxal phosphates
Pyridoxales



3B DDT
Méthoxyphénols

Classification des Modes d'Action

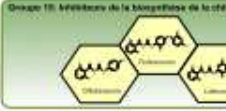
IRAC

Comité d'Action contre la Résistance aux Insecticides
La Clé pour la Gestion des Résistances

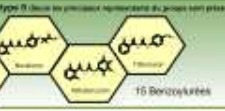
Des généralités essentielles d'habitudes de travail ne peuvent être traitées dans un seul et unique groupe IRAC. Les groupes ont été créés pour être basés sur le mécanisme d'une grande classe partage. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au document de Classification IRAC Mode d'Action.

Le point de vue est émis en accord avec les grandes catégories de modes d'action sur la base des fonctions physiologiques ciblées, afin d'aider à la compréhension de la synergie, la résistance, l'usage et d'autres propriétés des insecticides, et non à des fins de gestion de la résistance. Les relations pour le regroupement de la résistance doivent uniquement être basées sur le numéro de groupe de mode d'action.

Groupe 15: Inhibiteurs de la cholinestérase de la choline, type B pour les insectes (spécifiquement des groupes 15A et 15B)




15A Benzoylureas




15B Benzoylureas

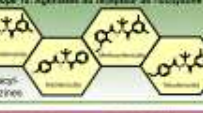
Groupe 16: Inhibiteurs de la cholinestérase de la choline, type I



16 Sulfoxides




17 Pyrimidines



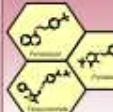
18 Diacylhydrazines

Groupe 19: Agonistes du récepteur de l'Insuline




19 Insulin agonists


Groupe 20: Inhibiteurs du complexe II de transport mitochondrial d'électrons




20A Anthracènes



20B Hydantoines

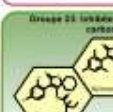


20C Fluoropyrimidines




20D Sélénocarbonyls


Groupe 21: Inhibiteurs du complexe I de transport mitochondrial d'électrons



21A Spiroacétals




21B Acétals




21C Acétals

Groupe 22: Inhibiteurs des canaux sodiques dépendants du voltage




22A Quinazolines



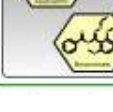
22B Benzimidazoles

Groupe 23: Inhibiteurs de l'acetyl CoA carboxylase

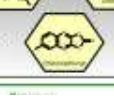


23 Dérivés des acides Tétrahydro- & Tétrahydro-

Groupe 24: Inhibiteurs du complexe IV de transport mitochondrial d'électrons




24A Phosphinates




24B Cyanurates

Groupe 25: Inhibiteurs de l'acetyl CoA carboxylase




25 Dérivés des acides Tétrahydro- & Tétrahydro-

Groupe 26: Inhibiteurs du complexe I de transport mitochondrial d'électrons




26A Spiroacétals



26B Acétals

Groupe 27: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline



27 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 28: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

28 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 29: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

29 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 30: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

30 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 31: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

31 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 32: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

32 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 33: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

33 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 34: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

34 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 35: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

35 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 36: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

36 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 37: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

37 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 38: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

38 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 39: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

39 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 40: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

40 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 41: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

41 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 42: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

42 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 43: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

43 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 44: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

44 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 45: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

45 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 46: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

46 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 47: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

47 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 48: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

48 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 49: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

49 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 50: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

50 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 51: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

51 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 52: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

52 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 53: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

53 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 54: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

54 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 55: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

55 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 56: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

56 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 57: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

57 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 58: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

58 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 59: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

59 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 60: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

60 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 61: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

61 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 62: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

62 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 63: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

63 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 64: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

64 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 65: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

65 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 66: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

66 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 67: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

67 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 68: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

68 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 69: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

69 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 70: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

70 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 71: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

71 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 72: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

72 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 73: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

73 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 74: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

74 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 75: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

75 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 76: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

76 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 77: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

77 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 78: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

78 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 79: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

79 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 80: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

80 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 81: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

81 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 82: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

82 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 83: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

83 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 84: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

84 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 85: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

85 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 86: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

86 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 87: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

87 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 88: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

88 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 89: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

89 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 90: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

90 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 91: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

91 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 92: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

92 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 93: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

93 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 94: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

94 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 95: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

95 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 96: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

96 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 97: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

97 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 98: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

98 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 99: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

99 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 100: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

100 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 101: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

101 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 102: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

102 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 103: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

103 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 104: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

104 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 105: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

105 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 106: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

106 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 107: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

107 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 108: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

108 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 109: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

109 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 110: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

110 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 111: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

111 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 112: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

112 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 113: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

113 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 114: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

114 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Groupe 115: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

115 Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

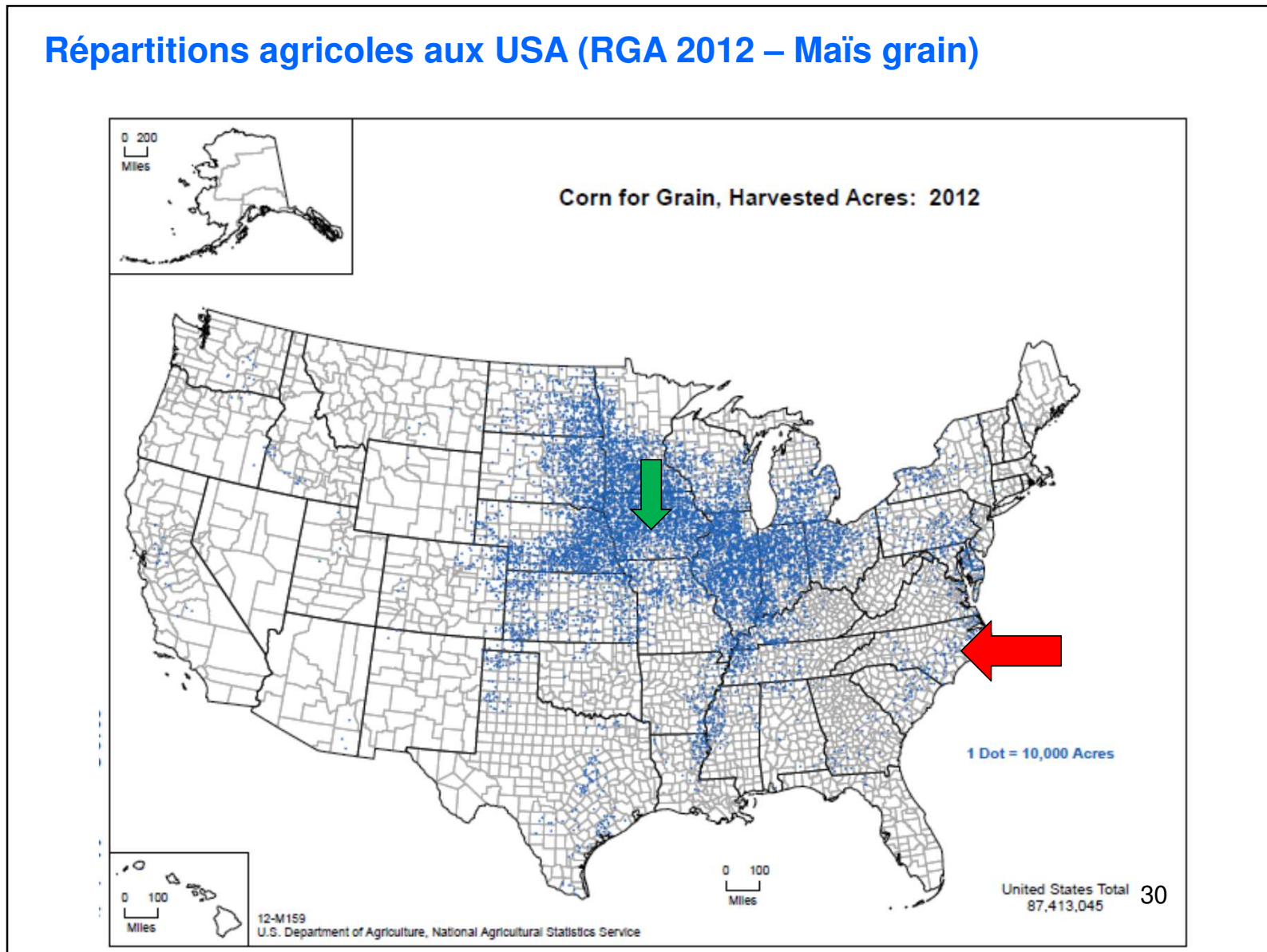
Groupe 116: Modulateurs de l'activité du récepteur de l'Insuline

Agricultural Health Study (www.aghealth.org)

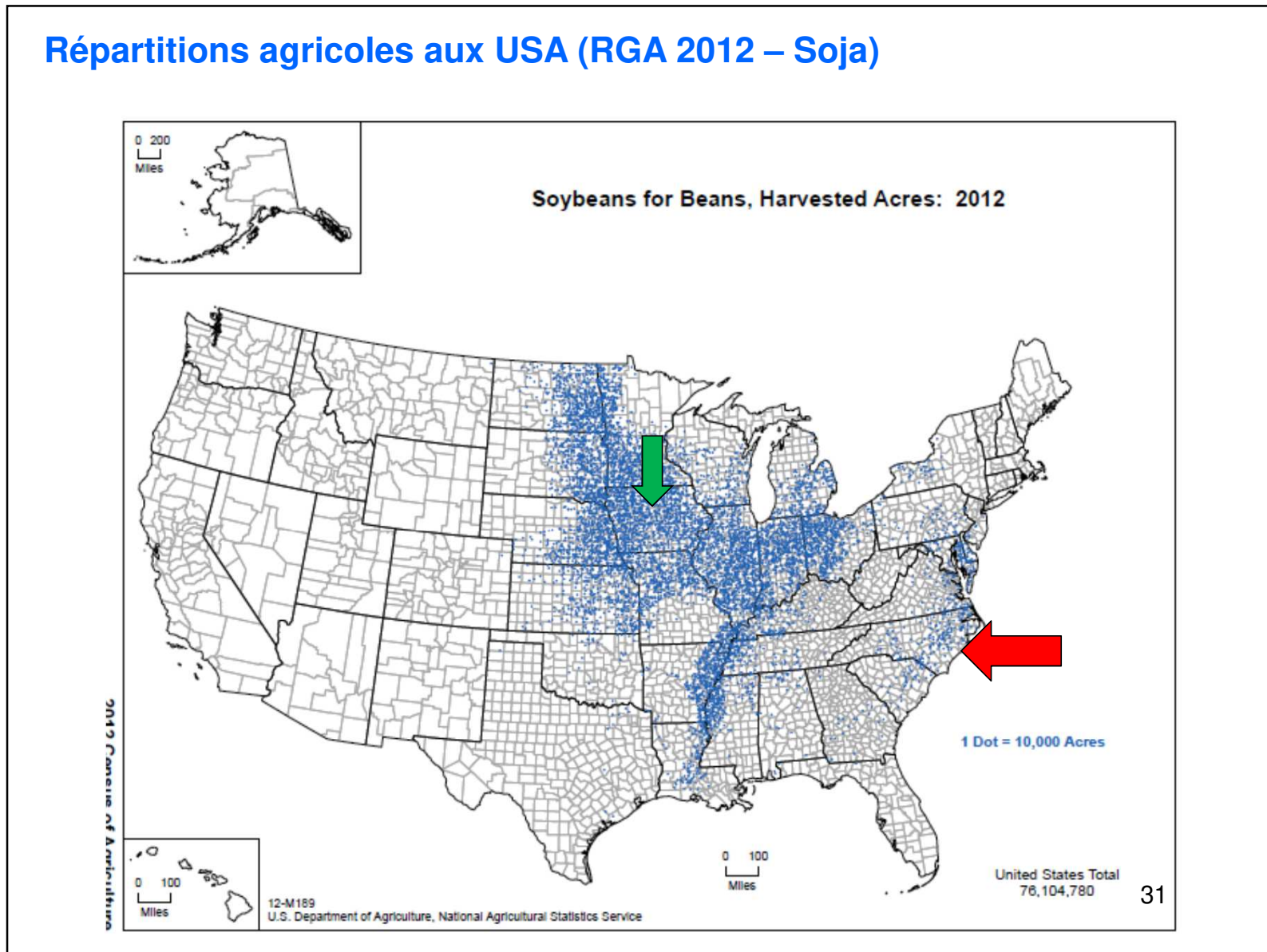


- **Utilisateurs** professionnels de pesticides (licence type certiphyto)
Agriculteurs (n~50 000) **50 pesticides étudiés !**
Applicateurs **commerciaux** (n~5 000)
 - **Conjoints** d'agriculteurs (n ~30 000)
 - **Iowa** et **Caroline du Nord** donc grandes cultures principalement
 - **Inclusion** : 1993 à 1997
 - **Suivi** des **expositions** tous les 5 ans environ (4^{ème} en cours)
+ Score d'exposition !
- > 250 publications !

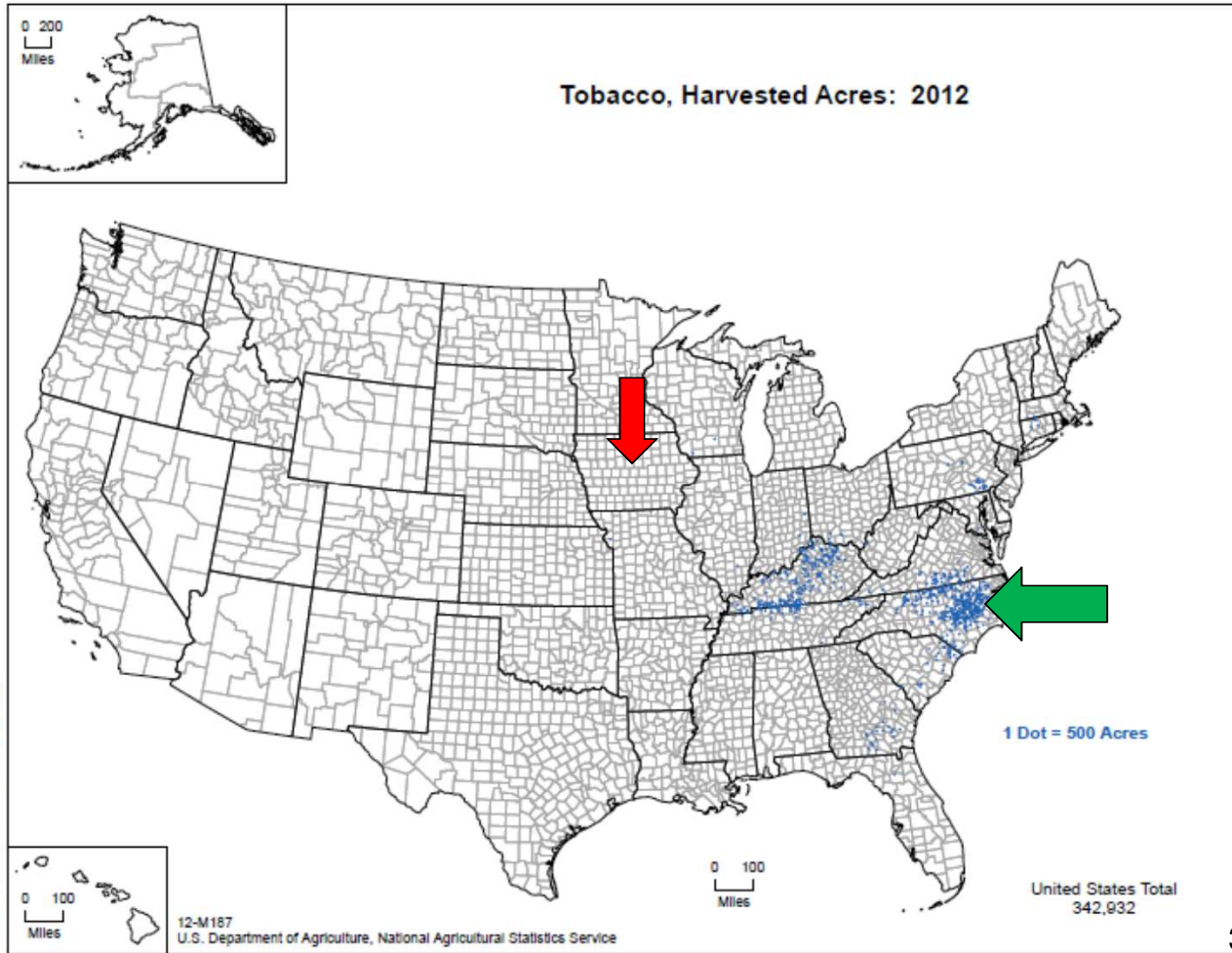
Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Maïs grain)



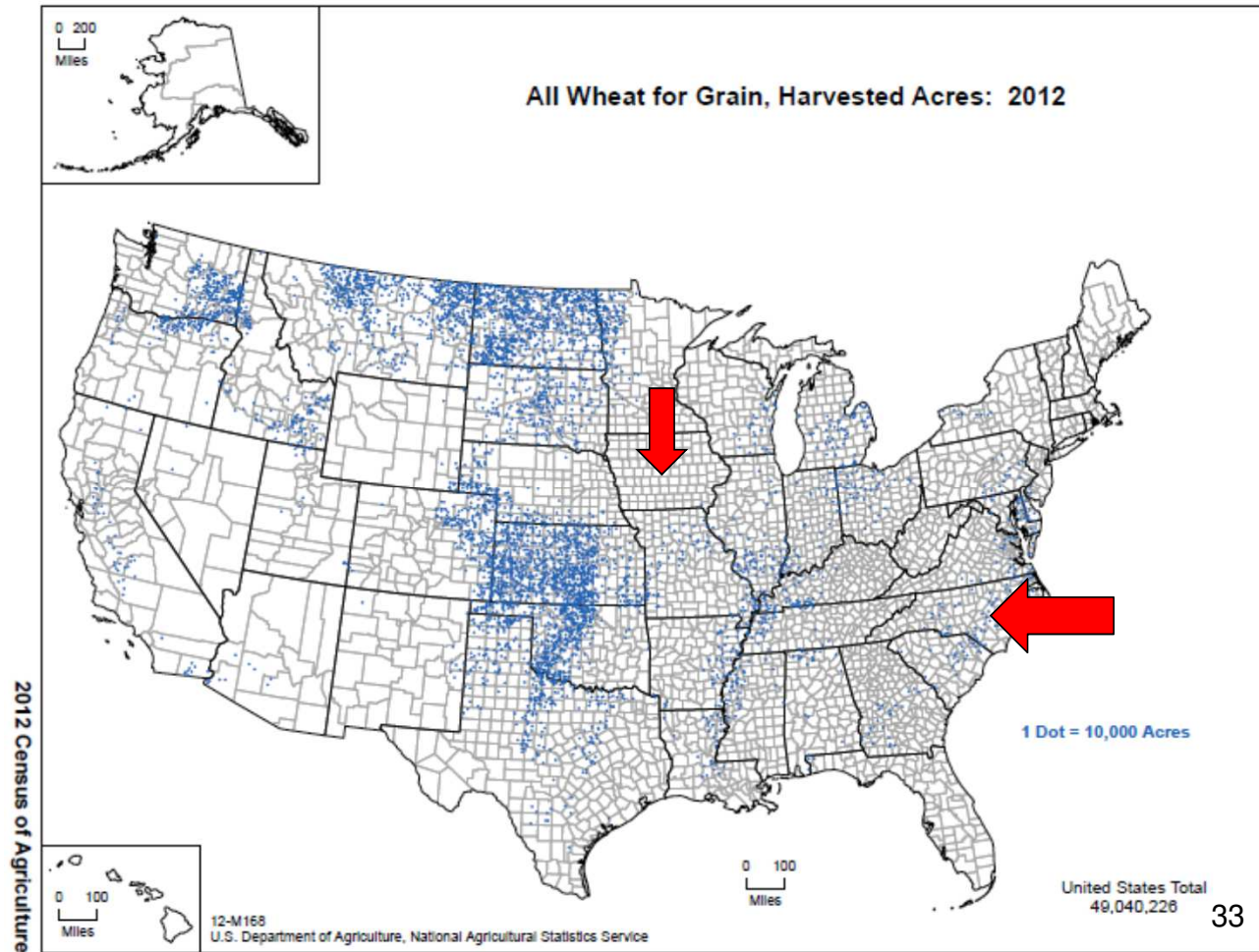
Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Soja)



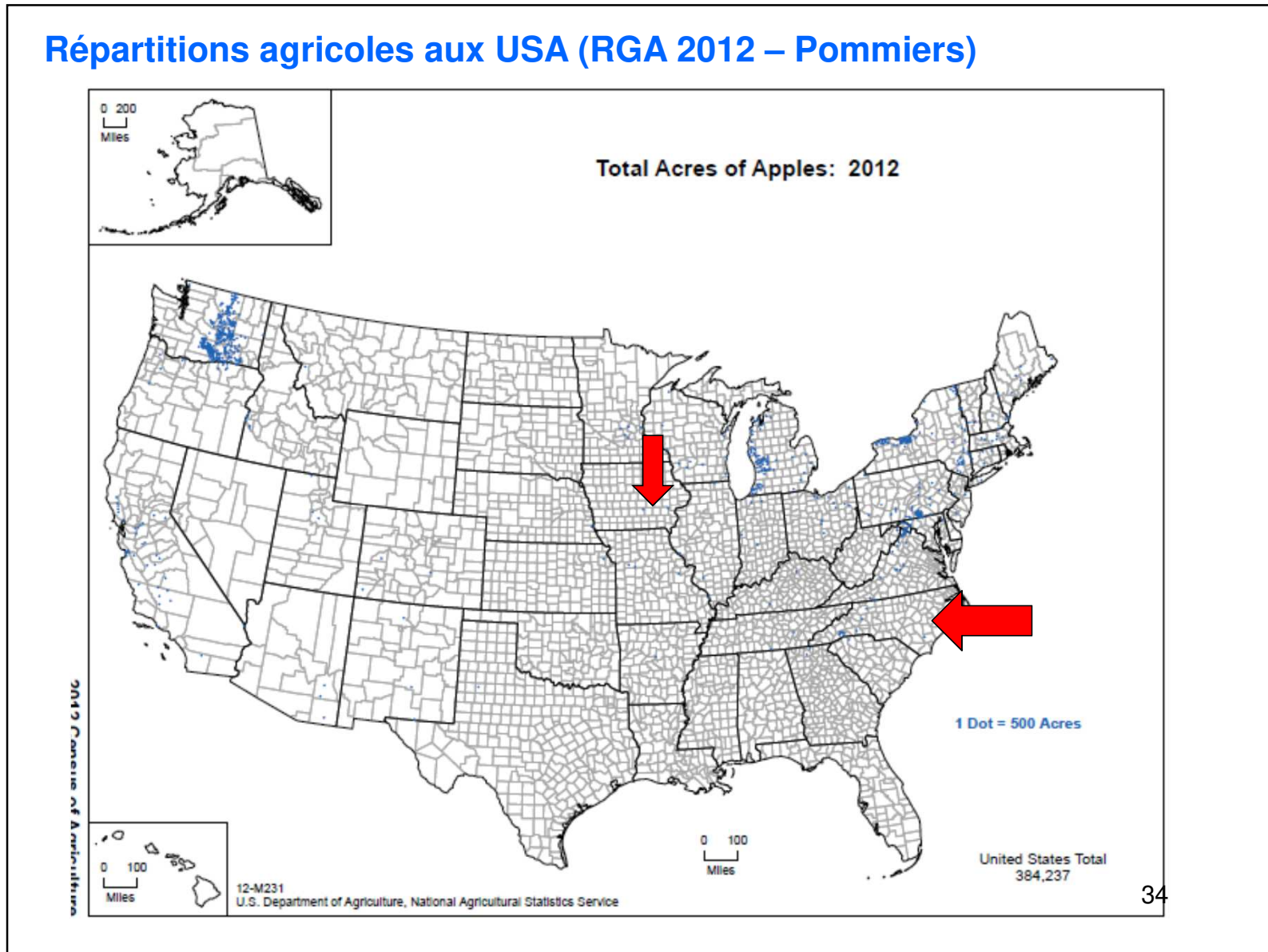
Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Tabac)



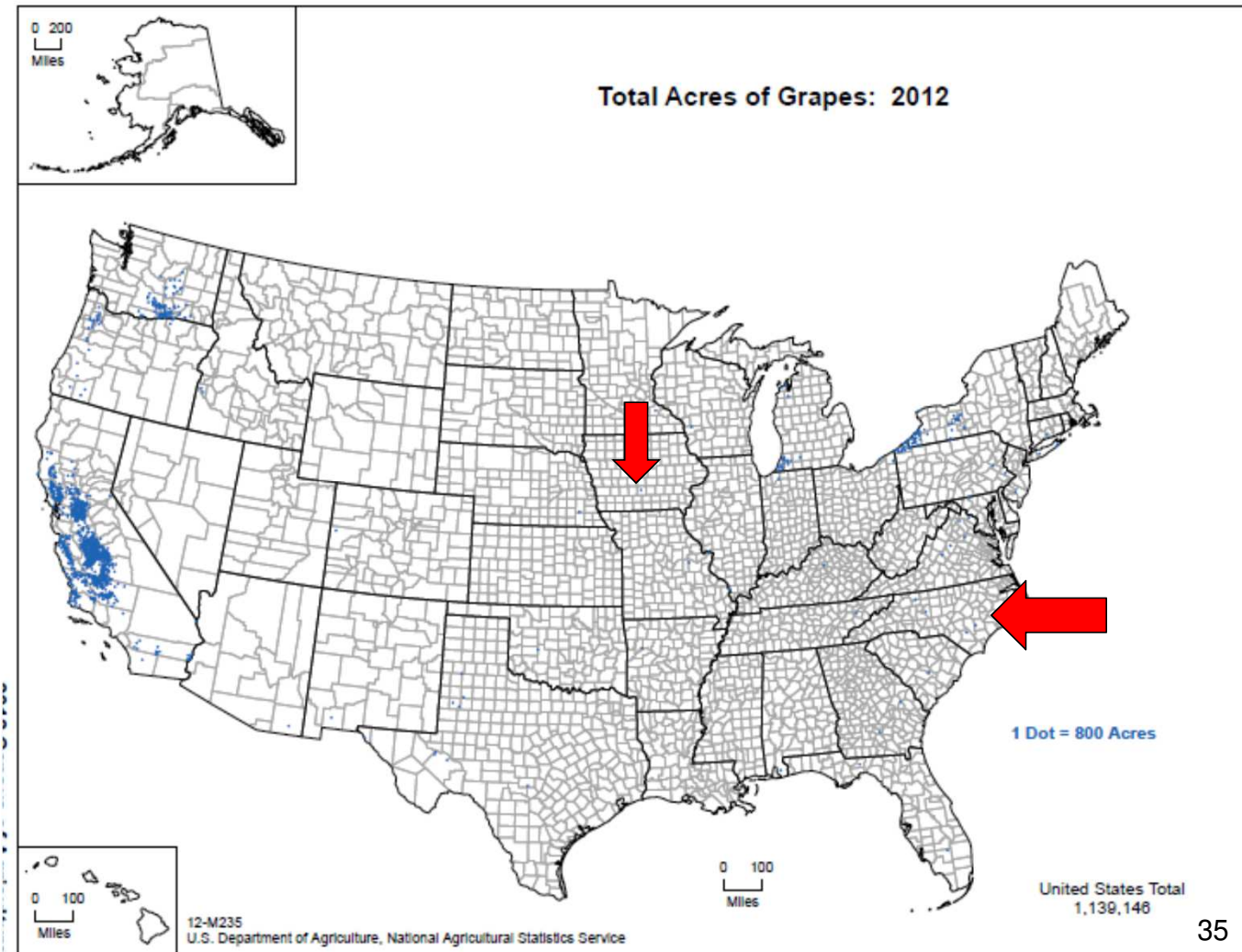
Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Blé)



Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Pommiers)



Répartitions agricoles aux USA (RGA 2012 – Vigne)








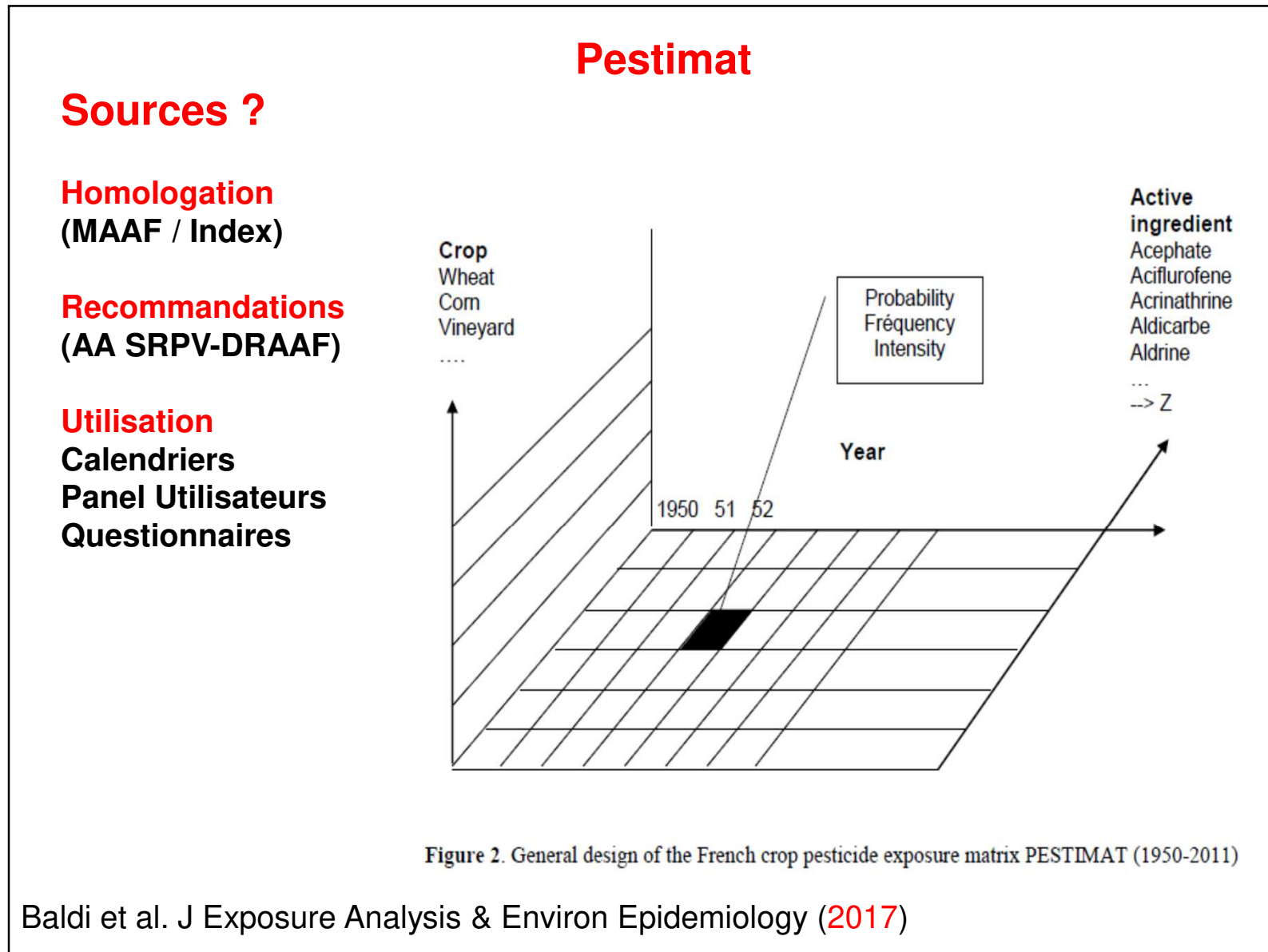
35

LISTE DES PESTICIDES ETUDIÉS DANS L'AHS



Agricultural Health Study

HERBICIDES	INSECTICIDES	FONGICIDES	FUMIGANTS
Alachlore	Aldicarbe	Bénomyl	Phosphure d'aluminium
Atrazine	Aldrine	Captane*	Dibromure d'éthylène
Butylate	Carbofuran	Chlorothalonil*	CCl4 / CS2
Chlorimuron-éthyle	Carbaryl	Manèbe* / Mancozèbe*	Bromure de méthyle*
Cyanazine	Chlordane	Métalaxyl*	
Dicamba*	Chlorpyrifos* 	Zirame*	
2,4 D*	Coumaphos 		
EPTC	Dichlorvos* 		
Glyphosate*	Diazinon* 		
Imazethypyr	Dieldrine		
Métolachlore	DDT		
Métribuzine*	Heptachlore		
Paraquat	Lindane		
Pendiméthaline*	Malathion* 		
Huile de pétrole*	Parathion		
2,4,5 T	Perméthrine		
2,4,5 TP*	Phorate		
Trifluraline	Terbufos		
	Toxaphène		
	Trichlorfon		



1. Ministère de l'agriculture		MANCOZEBE	
		Vigne	
date 1er 01/12/63	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		
2. Index phytosanitaire			
énumération	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		
3. Avertissements agricoles			
énumération	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		
4. Questionnaires			
énumération	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		
5. Calendriers de traitement (base PESTICAL + XAVIER)			
N cdt total	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		
6. Panel Phyto			
Proba	1990		
	1991		
	1992		
	1993		
	1994		
	1995		
	1996		
	1997		
	1998		
	1999		
	2000		
	2001		
	2002		
	2003		
	2004		
	2005		
	2006		
	2007		
	2008		
	2009		
	2010		
	2011		
	2012		
7. Dose/ha			
P (AA 1960)	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		

AGRICAN

2) Analyses internes

C. Effet de types de pesticides (carbamates) sur les Tumeurs du Syst. Nerveux Central



- 20 insecticides : Carbaryl, Fenoxycarbe, Pyrimicarbe, ...
- 16 herbicides (dont 11 thiocarbamates) : Triallate, Asulam, EPTC, ...
- 6 fongicides (+11 dithiocarbamates) : Benthiavalicarbe, Thiophanate-methyle, ...

- **Caractéristiques générales**
 - Mode d'action principal : inhibition réversible de l'AChE* (neurotoxique chez les insectes)
 - Périodes d'utilisation
 - Commercialisation de 1960 à 2009, retrait de 1983 à aujourd'hui
 - En 2017, 13 carbamates toujours commercialisés (31%)
 - Secteurs agricoles d'utilisation : très variable selon les molécules

Piel. Int J Epidemiol 2019 & Piel. Env Int 2019

C. Effet de types de pesticides (carbamates) sur les Tumeurs du Syst Nerveux Centra



Duration of exposure	All CNS tumors			Gliomas		Meningiomas	
	N _E	n _E	HR ^a (95% CI)	n _E	HR ^a (95% CI)	n _E	HR ^a (95% CI)
Carbamate insecticides			p-trend=0.03		p-trend=0.08		p-trend=0.13
< 10 years	5 708	10	1.54 (0.78-3.03)	5	1.51 (0.57-3.98)	3	1.41 (0.43-4.63)
10-19 years	8 368	13	1.29 (0.70-2.36)	9	1.81 (0.83-3.95)	3	0.79 (0.24-2.59)
20-29 years	11 338	19	1.26 (0.74-2.15)	10	1.30 (0.61-2.75)	10	1.88 (0.89-3.99)
≥ 30 years	11 763	30	1.85 (1.14-3.00)	19	1.84 (0.61-3.50)	7	1.67 (0.68-4.07)
Carbaryl ←			p-trend=0.02 ←		p-trend=0.06		p-trend=0.16
< 10 years	5 800	13	2.05 (1.11-3.79)	6	1.76 (0.70-4.39)	5	2.39 (0.92-6.18)
10-19 years	8 812	8	0.72 (0.34-1.51)	6	0.99 (0.40-2.44)	3	0.76 (0.23-2.51)
20-29 years	10 325	22	1.75 (1.03-2.95)	11	1.46 (0.70-3.07)	7	1.90 (0.78-4.60)
≥ 30 years	7 314	20	2.03 (1.16-3.55)	14	2.11 (1.04-4.28)	5	2.02 (0.72-5.68)
Dimetilan			p-trend=0.03		p-trend=0.10		p-trend=0.02
< 5 years	2 033	4	1.55 (0.55-4.38)	3	2.07 (0.60-7.12)	1	1.20 (0.16-9.07)
≥ 5 years	9 212	25	1.73 (1.06-2.83)	14	1.77 (0.89-3.52)	11	2.38 (1.16-4.90)
Fenoxycarb ←			p-trend=0.02 ←		p-trend<0.01		
< 10 years	2 693	4	0.98 (0.34-2.77)	2	0.84 (0.19-3.65)	0	
10-19 years	4 555	11	1.89 (0.94-3.78)	10	2.88 (1.31-6.34)	2	
≥ 20 years	654	3	3.29 (1.00-10.79) ←	2	3.85 (0.89-16.69)	1	

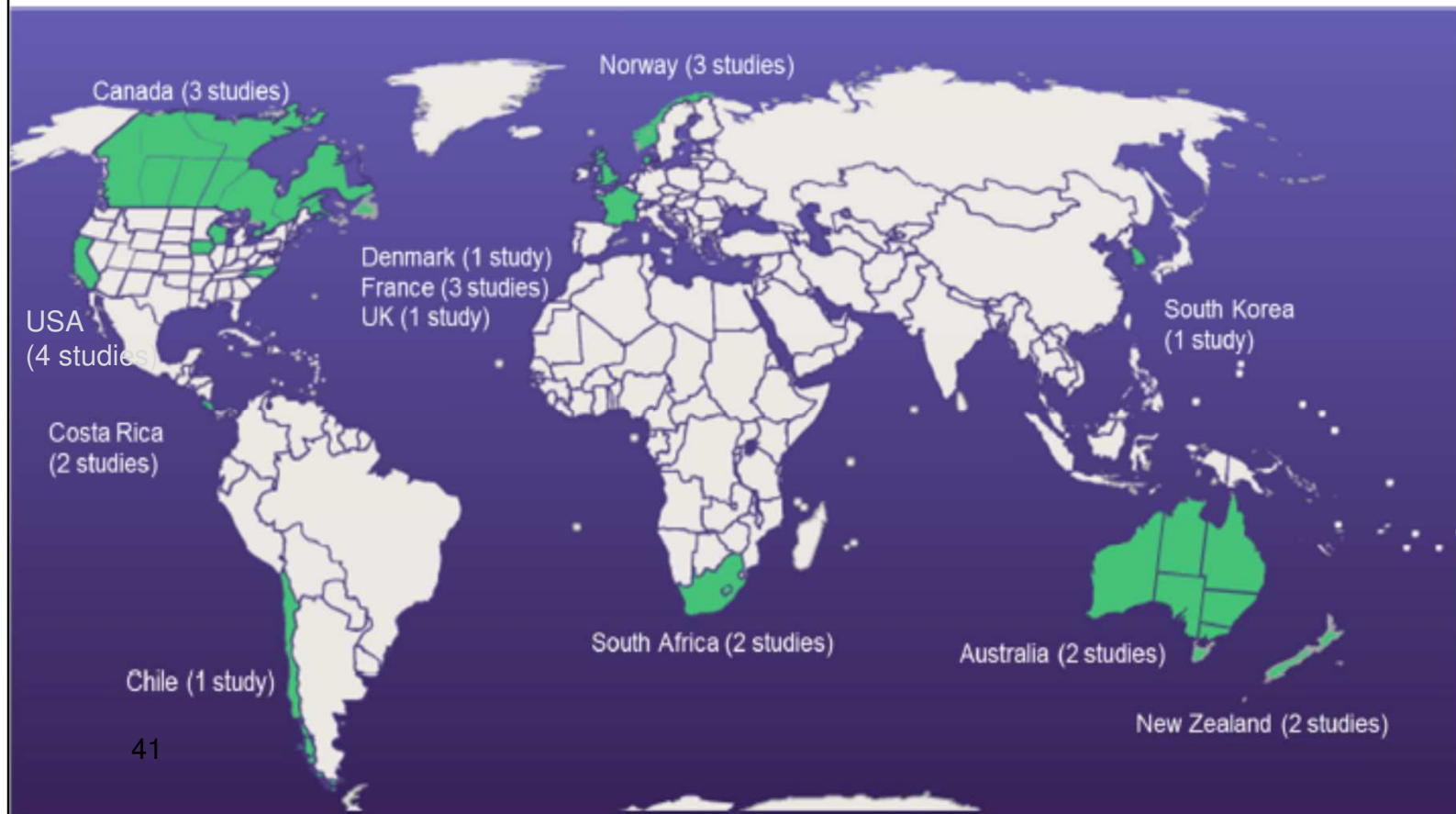
Piel. Int J Epidemiol 2019 & Piel. Env Int 2019

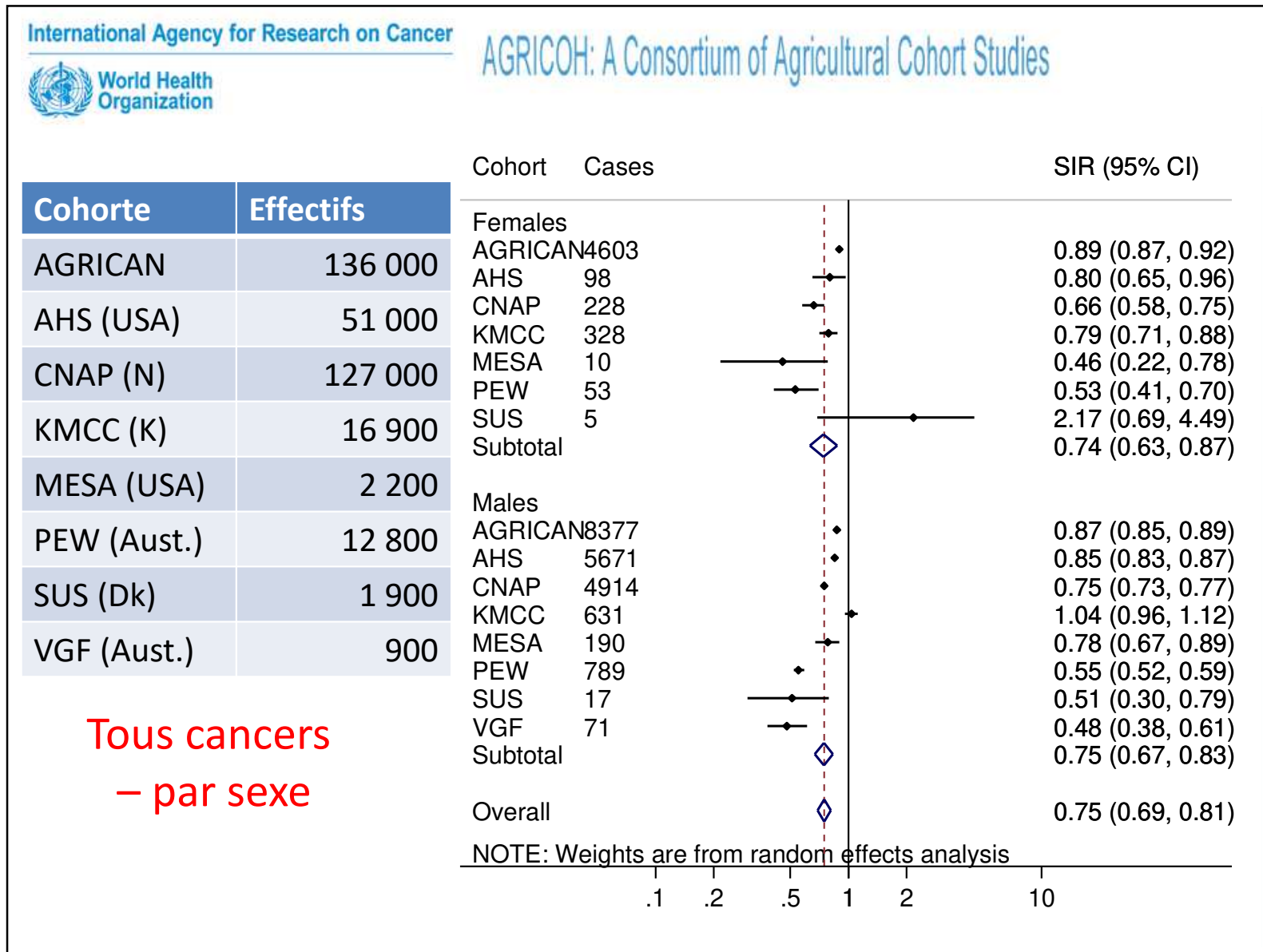
Consortium AGRICOH

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

8 projets :

Hémato / prostate / sein / endotoxines / incidence / allergies / asthme / neuro.





Lien avec LNH ?

Studies	Schinasi and Leon [25] ^a	IARC [22]	Chang and Delzell [26] ^{a, b}	Current Meta-Analysis	
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	with AHS 2005 [19] RR (95% CI)	with AHS 2018 [24] RR (95% CI)
Andreotti <i>et al.</i> [24]	N/A	N/A	N/A	N/A	1.12 (0.83-1.51)
De Roos (2005) [19]	1.1 (0.7, 1.9)	1.1 (0.7, 1.9)	1.1 (0.7, 1.9)	0.8 (0.5, 1.4)	N/A
De Roos (2003) [15]	2.1 (1.1, 4.0)	2.1 (1.1, 4.0)	1.6 (0.9, 2.8)	2.1 (1.1, 4.0)	2.1 (1.1, 4.0)
Eriksson <i>et al.</i> [16]	2.0 (1.1, 3.7)	1.51 (0.77, 2.94)	1.51 (0.77, 2.94)	2.36 (1.04, 5.37)	2.36 (1.04, 5.37)
Hardell <i>et al.</i> [17]	3.0 (1.1, 8.5)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)	1.85 (0.55, 6.20)
McDuffie <i>et al.</i> [42]	1.2 (0.8, 1.7)	1.20 (0.83, 1.74)	1.20 (0.83, 1.74)	2.12 (1.20, 3.73)	2.12 (1.20, 3.73)
Orsi <i>et al.</i> [18]	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)	1.0 (0.5, 2.2)
meta-RR (95% CI)	1.45 (1.08, 1.95)^c	1.30 (1.03, 1.64)	1.27 (1.01, 1.59)	1.45 (1.11, 1.91)	1.41 (1.13, 1.75)



Analyse au sein du consortium AGRICOH, 316 000 agriculteurs (Leon 2019) ?

LNH (n=2 430)		LLC (n=497)		LDGCB (n=434)			
RR (IC95%)	N exposés	RR (IC95%)	N exposés	RR (IC95%)	N exposés	I ²	p
0,95 (0,77-1,18)	1 131	0,92 (0,69-1,24)	252	1,36 (1,00-1,85)	221	0%	0,48

AGRICAN

Suites sur période 2020-2023 ?



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, A Busson, K Abdelmalki)
Rôle de pesticides (Bz, PhytoH, Pyr., Chloro...)
- Cancers **pulmonaires** / **Vessie** (M Boulanger, D Oulai)
Rôle de l'As, dinitroanilines
- Cancers **hormono-dépendants** (M Renier ; J Stephan ; M Boulanger)
Rôle des activités agricoles (Ovaires, Sein)
Rôle de pesticides (OCs, Urées, Triazoles, pyrétrinoïdes et OPs)
- Cancers digestifs (**Colo-rectal** (M Talibov) / **Pancréas** (Reg . Dijon)
- Maladie de **Parkinson**, **Alzheimer**, **SLA** (I Baldi)
- **Troubles de la reproduction** (DNC, endométriose...)
& **dév. cognitif Enfants** (C Chevrier, W Mottais)

3. Mise en place d'une **biothèque ciblée**

4. **Etudes d'exposition** (Pestexpo, Airexp...)

44

En guise de conclusion générale ?

- Risque professionnel **avéré** de certains cancers chez agriculteurs !
Certains cancers/populations/secteurs **peu étudiés**
- Pesticides** (au sens large) **impliqués** !
 - Importance de diminuer fortement l'exposition à ces produits...
 - Lesquels ? Attention aux solutions alternatives...
- D'autres expositions** à risque mais aussi protectrices !
 - Importance de les identifier...
- Connaître systèmes de **réparation** de maladie professionnelle et l'utiliser !
- Attention aux **autres déterminants** des cancers !
 - Tabagisme actif, habitudes alimentaires, vapotage...
 - Dépistage



Equipe « AGRICAN »: Caen-Bordeaux

Investigateurs principaux (3,1 ETP)

I. Baldi ; M. Boulanger ; P. Lebailly ; M Meryet-Figuière ; S. Tual

Chercheurs (1,8 ETP)

B Clin-Godard ; R Delépée ; C Lopez ; M Talibov

Doctorants (4 ETP)

A Busson ; L De Graaf ; P Evenden ; M Renier

Personnels techniques (5,9 ETP)

S Déant ; C Gaultier ; 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

Nombreuses associations (Perche Rose, Vaincrabe, Pour la bonne cause...)

- **Collaborations étude AGRICAN :**

Registres des cancers (FRANCIM)

IRSET (Rennes)

Mutualité Sociale Agricole

AGRICOH / NCI / CIRC