

ENQUÊTE AGRICAN



AGRICULTURE & CANCER

Découvrez dans ce bulletin les nouveaux résultats de l'enquête Agrican à laquelle vous participez.



ÉDITO 4

1

LA COHORTE AGRICAN 5

Les différentes étapes 6

L'exposition professionnelle aux pesticides en agriculture 14

Lien de causalité 18

2

LES RÉSULTATS AGRICAN 21

Comparaisons avec la population générale 22

INCIDENCE ET CAUSES DE DÉCÈS
POUR L'ENSEMBLE DE LA COHORTE 23

Analyses internes à la cohorte Agrican 28

CANCERS DE LA PROSTATE 28

CANCERS HÉMATOLOGIQUES 31

CANCERS DE LA VESSIE 37

TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL 40

SARCOMES 45

MALADIE DE PARKINSON 48

PROJET DÉPARE 51

3

LES PERSPECTIVES AGRICAN 53

Perspectives pour les années 2021-2022 54

Financement 55

Glossaire 57

Organisation et fonctionnement de la cohorte AGRICAN 58

Confidentialité et droit d'accès aux données 59

ÉDITO

Chers membres de l'étude AGRICAN,

Alors que l'épidémie Covid-19 nous rappelle à tous combien la santé est un bien précieux, nous revenons vers vous avec le troisième bulletin de la cohorte AGRICAN. Plus de 65% d'entre vous ont répondu au questionnaire qui accompagnait il y a 5 ans le deuxième bulletin. Vos réponses ont été très précieuses pour mieux comprendre les causes des maladies en agriculture et le rôle des habitudes de vie. Un grand merci pour votre accueil et votre fidèle participation.

Comme dans les précédents bulletins, vous trouverez la comparaison de la survenue des cancers au sein de la cohorte avec celle en population générale (voir page 22). Au fil des années, le bulletin s'étoffe en apportant des informations sur un plus grand nombre de maladies : vous trouverez ainsi de nouvelles données sur 7 cancers différents (voir à partir de la page 28), mais aussi sur la maladie de Parkinson (voir page 48) et sur l'infertilité grâce à un nouveau projet qui portera aussi bientôt sur le développement des enfants (voir page 51). Tous les résultats présentés dans ce bulletin ont fait l'objet de publications scientifiques et ont été approuvés par des professionnels internationaux de nos disciplines de recherche.

Nous sollicitons aussi votre aide pour un projet (Pestimat, voir page 16) qui nécessite la collecte d'informations sur l'usage de pesticides aussi bien sur les cultures que sur les animaux (certains médicaments vétérinaires) ou dans d'autres usages (jardinage, forêts,...). Si vous avez gardé des calendriers de traitement ou des agendas, même très anciens, et si vous acceptez de nous les prêter/donner, merci de nous contacter par courriel ou à notre numéro vert*. Nous sommes plus particulièrement intéressés par les traitements les plus anciens et sur des cultures particulières (pommes de terre, tabac, colza...) ainsi que par les traitements insecticides sur les animaux d'élevage et dans les bâtiments.

Votre participation à cette étude est très utile à la recherche médicale et à la santé publique. Encore une fois merci pour le temps que vous acceptez d'y consacrer. Nous espérons vivement que vous trouverez autant d'intérêt à la lecture de ce bulletin que nous en avons eu à l'écrire pour vous.

Dans cette période troublée, nous pensons à vous et à vos proches et espérons que vous n'êtes pas directement touchés.

Pierre Lebailly,

Coordinateur de la cohorte pour l'équipe AGRICAN

* Pour nous contacter :

Par mail : agrican@baclesse.fr

Par téléphone :  **0 800 779 834**

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

du lundi au vendredi, de 9h à 12h30 et de 13h30 à 17h

Retrouvez nos bulletins précédents :

Accès aux bulletins 1 et 2 sur notre site internet www.agrican.fr ou en appelant au numéro vert pour un envoi de la version papier.

LA COHORTE AGRICAN

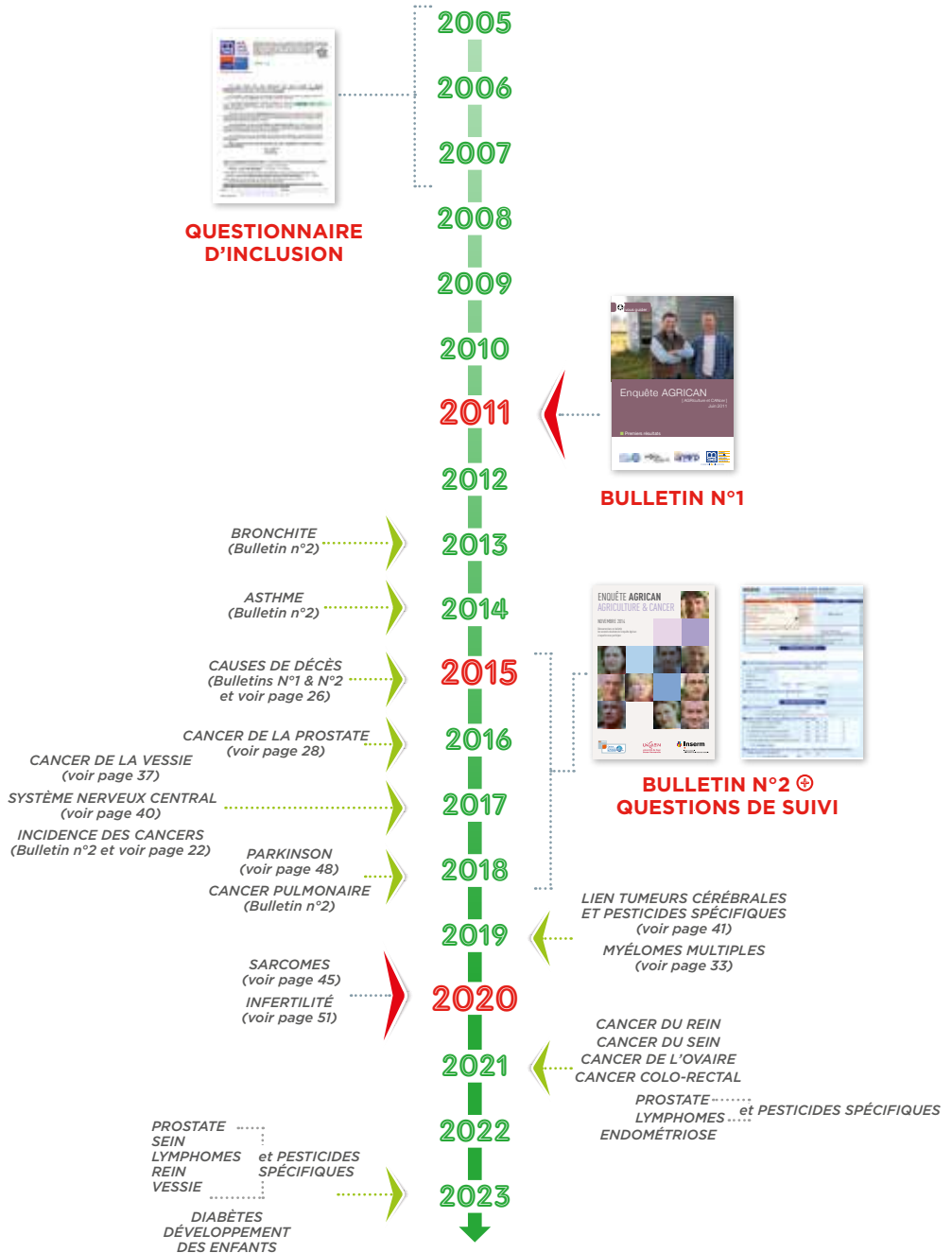
LE MONDE AGRICOLE
ET LES FACTEURS DE RISQUE



La cohorte AGRICAN est la plus grande étude au monde conduite sur les cancers en milieu professionnel agricole.

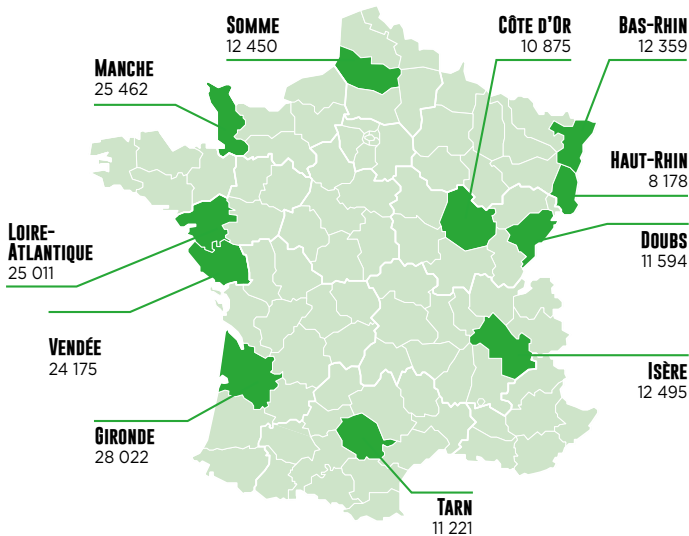
Proche du modèle et des objectifs de la cohorte américaine *Agricultural Health Study*, elle la devance aujourd'hui en nombre de participants. En France, l'initiative a commencé en 1995 par la mise en place d'une cohorte plus modeste d'affiliés MSA dans le département du Calvados (plus de 6 000 affiliés). En 2004, le projet s'est développé par la création de la cohorte prospective (voir Glossaire page 57) AGRICAN, basée sur une large sélection d'affiliés adultes à la MSA dans 11 des 13 départements français métropolitains disposant alors d'un registre des cancers.

Les différentes étapes



En effet à ce jour, **peu de départements français** (une vingtaine) **sont couverts par un registre des cancers. Les affiliés MSA sélectionnés devaient avoir plus de 18 ans, être actifs ou à la retraite, hommes ou femmes et avoir cotisé au moins 3 années en tant que salariés ou non-salariés.**

CARTE DE FRANCE DES DÉPARTEMENTS CONCERNÉS ET EFFECTIFS PAR DÉPARTEMENT



Une cohorte comporte une phase d'inclusion des participants et une phase de suivi qui peut durer plusieurs dizaines d'années. Pour AGRICAN, la phase d'inclusion a consisté en l'envoi d'un questionnaire entre novembre 2005 et fin 2007, retourné par plus de 180 000 affiliés sur l'ensemble des 11 départements. En fonction des départements, le nombre de participants a varié entre plus de 8 000 dans le département du Haut-Rhin et près de 30 000 en Gironde (voir carte ci-dessus). Depuis l'inclusion, la santé des membres d'une cohorte est suivie, le plus souvent de façon indirecte par croisement avec des bases de données en santé (sur les maladies, les médicaments,...). Par ailleurs, la cohorte suit et analyse les expositions associées

aux activités professionnelles dans les secteurs relevant du régime de protection sociale agricole mais aussi les habitudes de vie et les caractéristiques individuelles. Des informations ont été recueillies à l'inclusion et grâce à des questionnaires ultérieurs. Toutes les réponses recueillies, à chacune des étapes, restent anonymes. Elles ne sont utilisées qu'à des fins de recherche médicale. Les synthèses de ces réponses sont restituées aux participants notamment par l'intermédiaire de bulletins sous format papier mais il est aussi possible de disposer d'informations en appelant le numéro vert ou en consultant le site Internet de l'étude (www.agrican.fr).

QUELS SONT LES PRINCIPAUX OBJECTIFS DE LA COHORTE ?

L'objectif premier de cette cohorte est **d'étudier les expositions professionnelles agricoles qui peuvent avoir une influence sur la survenue de cancer globalement et par type de cancer**. De façon plus exploratoire, **d'autres évènements de santé sont aussi analysés** comme vous avez pu le lire dans le bulletin n°2 pour l'asthme et la bronchite chronique et comme vous pourrez le lire dans ce bulletin pour la maladie de Parkinson (voir page 48) et l'infertilité (voir page 51). **Cette étude vise à contribuer à améliorer les actions de prévention et de réparation des maladies professionnelles.**

QUI SONT LES PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE AGRICAN ?

46% des membres de la cohorte sont des femmes. 50% des membres de la cohorte étaient actifs à l'inclusion en 2005-2007 (55% des hommes et 45% des femmes). **La très grande majorité des participants (plus de 75%) était des personnes qui avaient déjà travaillé sur une exploitation agricole**, ferme ou domaine agricole au moins une partie de leur vie professionnelle. Cependant, d'autres secteurs relevant de la MSA sont représentés dans la cohorte comme vous pourrez le voir page 12 tels que les **coopératives**, les **entreprises de travaux agricoles**, les **banques et assurances**, la **silviculture**, le **paysagisme**...

QUELS SONT LES ÉVÈNEMENTS DE SANTÉ ÉTUDIÉS DANS CETTE COHORTE ?

Nos chercheurs travaillent actuellement **principalement sur les cancers**, certaines **maladies neurodégénératives** (maladie de Parkinson), certaines

maladies respiratoires, les **troubles de la reproduction** et du développement de l'enfant. **Ce sont des maladies qui, pour la plupart, ont déjà été montrées plus fréquentes en milieu agricole qu'en population générale ou/et qui ont été reliées à des activités professionnelles agricoles.** Nous souhaitons donc apporter des éléments de réponse sur les expositions agricoles impliquées dans la survenue de ces maladies dans le contexte français.

Afin d'identifier la survenue d'évènements de santé, nous nous appuyons sur les **registres de cancers** du réseau Francim (voir Glossaire page 57) et c'est pourquoi nous ne vous avons jamais interrogé directement sur la survenue d'un cancer. Nous vous posons aussi des questions sur des maladies que vous ou vos proches ont pu avoir et pour lesquelles il n'existe pas de registres en France. Nous envisageons également de nous appuyer sur les données collectées par la MSA lors du remboursement d'actes de santé vous concernant. Cela est réalisé en conformité avec la réglementation concernant la protection des données de santé (voir page 59). Grâce à ces initiatives complémentaires, la liste des maladies étudiées dans AGRICAN au-delà des cancers se complète au fil des années.

QUELLES SONT LES EXPOSITIONS AGRICOLES QUI SONT ÉTUDIÉES DANS CETTE COHORTE ?

Grâce au premier questionnaire, auquel vous avez répondu en 2005-2007 et qui recensait les activités agricoles et les tâches que vous aviez effectuées au cours de votre vie professionnelle, **nos équipes ont d'abord cherché à savoir si ces maladies pouvaient se développer plus fréquemment dans des secteurs agricoles particuliers** (13 cultures et 5 élevages ciblés). Vous pourrez découvrir de nombreux nouveaux résultats à partir de la page 21. Ensuite, nous avons estimé

le risque de ces problèmes de santé associés à **quelques tâches** réalisées dans **certaines cultures** ou **certaines élevages** (traitement de semences à la ferme, utilisation de pesticides sur cultures, utilisation d'insecticides sur animaux, désinfection des bâtiments d'élevage, traite, récolte...). Enfin, pour certaines maladies (tumeurs du système nerveux central et maladie de Parkinson), nous avons mené des analyses sur le **rôle de l'utilisation de certains pesticides ciblés**.

Quoi de neuf depuis le questionnaire d'inclusion ?

Entre 2015 et 2018, soit 10 à 12 ans après votre première participation, nous vous avons envoyé un second questionnaire de 16 pages, accompagné du bulletin d'information n°2, pour :

- » **Mieux décrire votre affiliation à la MSA**
(agriculteurs, salariés de coopératives ou d'une entreprise de travaux agricoles, autres métiers..);
- » **Connaître l'ensemble des secteurs agricoles**
dans lesquels vous aviez déjà travaillé au cours de votre vie professionnelle ;
- » **Connaître l'évolution de votre état de santé depuis le premier questionnaire ;**
- » **Collecter des informations sur vos habitudes de vie** : (1) les mettre à jour (exemple pour les fumeurs : arrêt du tabagisme depuis l'inclusion, début éventuel du vapotage...) (2) recueillir des informations plus précises (exemples : nombre de verres de vin par jour, quantité de fruits et légumes consommés) et (3) recueillir de nouvelles habitudes de vie (exemples : exposition à la fumée de tabac au domicile, réaction lors d'une exposition au soleil) ;
- » **Recueillir davantage de tâches agricoles**
(exemples : travaux de soudage, tâches qui exposent au gaz d'échappement, à l'amiante...).

En 2015-2018, nous vous proposons de remplir le questionnaire de suivi sur papier et de nous le retourner par voie postale ou de le compléter sur internet. La très grande majorité d'entre vous (97%) ont préféré répondre par voie postale à ce questionnaire. Les participants pouvaient nous joindre par téléphone en cas de questions ou de difficultés pour remplir le questionnaire grâce à un numéro vert gratuit. Au total, près de 3 000 personnes nous ont contactés par téléphone avec un nombre d'appels pouvant atteindre jusqu'à 40 à 70 par jour.

Que s'est-il passé après la réception des questionnaires (2015-2017) ?

INFORMATISATION DES DONNÉES

Les questionnaires ont été numérisés par un prestataire en région parisienne sous couvert de confidentialité et tous les questionnaires ont ensuite été rapatriés dans nos **locaux sécurisés au Centre François Baclesse à Caen**. Le logiciel Docupost® (utilisé notamment par les services de La Poste pour reconnaître automatiquement les adresses sur les enveloppes) utilisé par notre équipe à Caen a permis de reconnaître automatiquement les réponses aux questions et de les informatiser de manière simplifiée et moins coûteuse.

VÉRIFICATION DE LA QUALITÉ DE REMPLISSAGE DES QUESTIONNAIRES

La qualité de remplissage d'un questionnaire est importante pour que les résultats soient valides et exploitables (voir Epidémiologie/Causalité page 18) De mars 2015 à fin 2017, nous avons donc décidé de rappeler au téléphone les personnes qui n'avaient pas répondu à **certaines questions essentielles** pour l'étude ou dont les réponses semblaient incohérentes (70 000 personnes ont été appelées). **Vous faites donc peut être partie des participants qui ont été contactés par la société française avec qui nous collaborons pour les appels téléphoniques** (Société EDFIELD, basée à Strasbourg). **Nous vous remercions pour l'accueil que vous leur avez fait et d'avoir consacré un peu de votre temps pour compléter vos données.**

ENQUÊTES AUPRÈS DES NON-RÉPONDANTS DU QUESTIONNAIRE DE 2015

Il était important pour la bonne conduite de cette étude que le maximum de personnes réponde à ce questionnaire envoyé au début de l'année 2015, de façon à ce que les résultats puissent être généralisables à une large population d'agriculteurs (voir Epidémiologie/Causalité page 18). **Pour les personnes qui n'avaient toujours pas retourné leur questionnaire après le premier envoi et les 2 rappels, nous avons donc tenté en 2018 de les joindre par téléphone pour compléter avec eux ce questionnaire.** Près de 8 000 personnes supplémentaires ont de cette manière accepté de répondre.

DÉBUT DE L'ANALYSE DES DONNÉES

Toutes ces données, collectées par voie postale, téléphone et internet, ont dû être rassemblées, vérifiées, corrigées par nos enquêteurs et gestionnaires de données... Un travail conséquent avant de pouvoir réaliser des analyses descriptives préliminaires. **Ces données collectées permettront principalement de :**

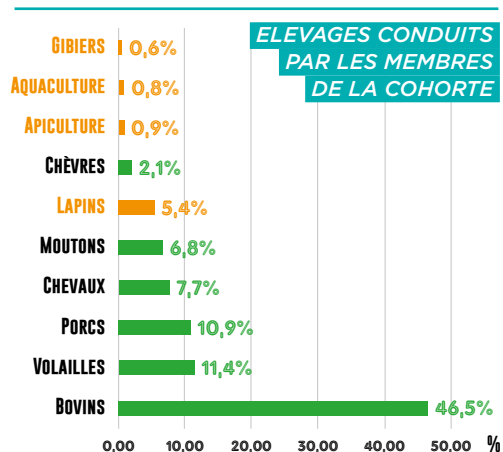
- A) TENIR COMPTE DE CHANGEMENTS D'EXPOSITIONS ET DE SANTÉ,**
- B) EXPLORER DE NOUVELLES ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES,**
- C) DOCUMENTER OU APPROFONDIR LE RÔLE DE CERTAINES EXPOSITIONS.**

A) TENIR COMPTE DE CHANGEMENTS D'EXPOSITIONS ET DE SANTÉ

Pour les personnes en activité à l'inclusion, nous mettons à jour leur parcours professionnel et pour toutes les personnes (actives ou retraitées à l'inclusion), nous actualiserons les habitudes de vie (alimentation, tabagisme etc...) et certains paramètres de santé.

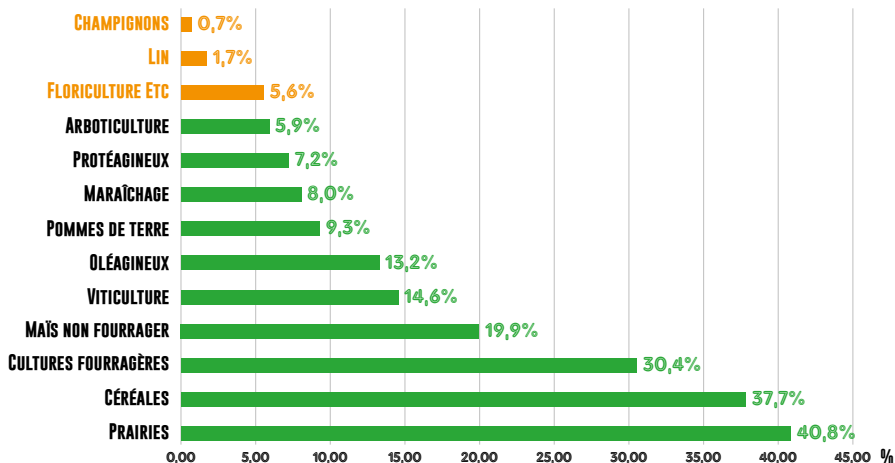
B) EXPLORER DE NOUVELLES ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES

Ainsi, grâce aux nouvelles données, par exemple, 4 autres types d'élevages (en orange sur la figure ci-contre) ont été identifiés. Moins fréquents en France que les autres (en vert sur la figure ci-contre), les élevages de lapins (5,4% des membres de la cohorte) ou de gibiers (0,6%), l'aquaculture (0,8%) et l'apiculture (0,9%) présentent des caractéristiques particulières pouvant également être en lien avec la santé des éleveurs.



De la même façon, nous avons pu documenter un panel plus large de cultures que les 13 cultures initialement identifiées. Ainsi, la culture de champignons, du lin ou encore la floriculture sont également représentées dans la cohorte (en orange sur la figure ci-dessous) : près de 6% des membres de la cohorte ont cultivé des fleurs, près de 2% du lin et 1% des champignons.

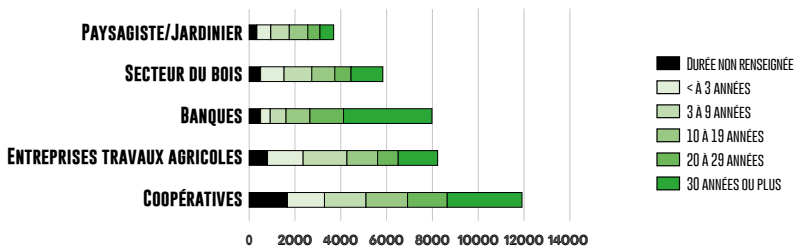
CULTURES CONDUITES PAR LES MEMBRES DE LA COHORTE



De même, les nouvelles données nous permettent de mieux connaître les activités professionnelles en dehors des exploitations agricoles, des fermes ou des domaines agricoles, notamment les activités des coopératives, le paysagisme et les espaces verts, le secteur du bois. Nous savons qu'environ **38 000 membres de la cohorte AGRICAN ont travaillé à un moment de leur carrière professionnelle en dehors d'une exploitation agricole**, dans un secteur dépendant de la MSA.

Ainsi comme le montre la figure ci-dessous, environ 12 000 personnes ont travaillé dans une **coopérative agricole** dont un tiers la totalité de leur carrière. Pour autre exemple, plus de **4 000 membres de la cohorte** ont travaillé comme paysagistes ou jardiniers dont un quart toute leur carrière. Ces données vont nous permettre de rechercher également dans ces secteurs spécifiques si des expositions professionnelles sont des facteurs de risque de certains cancers.

SECTEURS AGRICOLES MIEUX IDENTIFIÉS LORS DU SUIVI DE LA COHORTE



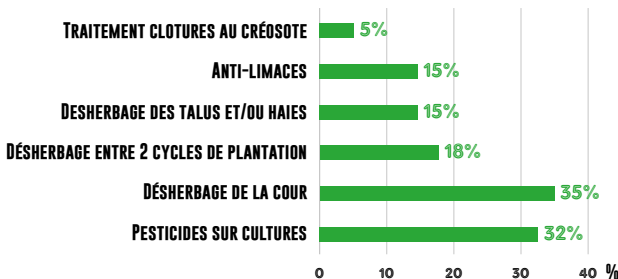
C) DOCUMENTER OU APPROFONDIR LE RÔLE DE CERTAINES EXPOSITIONS

Grâce au questionnaire d'inclusion, nous avons des informations sur des tâches réalisées dans 5 élevages et 13 cultures mais essentiellement pour des expositions à certains types de pesticides et aux produits de désinfection des locaux ou des équipements.

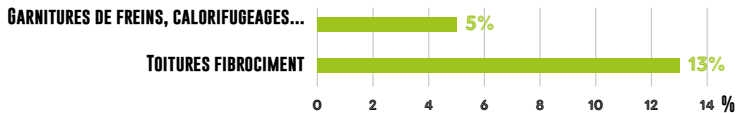
Ainsi, en termes d'**usage de pesticides**, nous avons bien identifié l'usage sur

cultures, pratiqué par environ **32% des membres de la cohorte** (53% chez les hommes et 7% chez les femmes) mais d'autres usages concernent une part importante de la cohorte comme l'**usage de désherbants dans la cour, sur les talus, entre deux cycles de plantation ou encore le traitement des clôtures par les créosotes**.

DIFFÉRENTS USAGES DE PESTICIDES PAR LES MEMBRES DE LA COHORTE

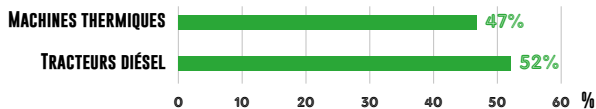


Par ailleurs, **d'autres cancérigènes avérés pour l'homme** et présents dans le milieu professionnel étaient peu ou mal documentés dans le questionnaire d'inclusion. C'est le cas de l'exposition potentielle aux **fibres d'amiante** lors de la **pose ou de la démolition de toitures en plaques de fibrociment** (13% des membres de la cohorte, 22% des hommes et 2% des femmes), lors du **changement de garnitures de freins de machines agricoles, d'opérations de calorifugeage** ou encore lors de la manipulation de **filtres de cuves à vin** (5% des membres de la cohorte, 8% des hommes et 0,4% des femmes).



De la même façon, la **conduite de tracteurs diesel** ou l'**utilisation de machines-outils à moteur thermique** exposent à des gaz d'échappement susceptibles d'augmenter le risque de certains cancers. Ainsi, plus de la moitié des membres de la cohorte ont conduit des tracteurs diesel (74% des hommes et 25% des femmes) et plus d'un quart d'entre eux tous les jours. Près de la moitié des membres de la cohorte (71% des hommes et 17% des femmes) a utilisé des machines-outils à moteur thermique (principalement tronçonneuses, débroussailleuses et tondeuses) mais très peu (3%) tous les jours.

UTILISATION DE CERTAINS OUTILS OU ENGINES PAR LES MEMBRES DE LA COHORTE



L'exposition professionnelle aux pesticides en agriculture

LES PESTICIDES FONT LES GROS TITRES

Au fil des années, en France comme dans de nombreux autres pays, les effets des pesticides sur la santé humaine sont devenus un questionnement de santé publique et un débat de société. Les **médias** diffusent des informations "choc", les **associations** produisent des témoignages d'agriculteurs, les **industriels** donnent des éléments pour rassurer. L'agence sanitaire française en charge de l'évaluation des pesticides (**ANSES**) et l'Autorité Européenne de Sécurité des aliments (**EFSA**) ont pour mission de faire évoluer les procédures d'autorisation de mise sur le marché pour intégrer l'évolution des connaissances. Des noms de produits ou des molécules font les gros titres: GAUCHO®, REGENT®, glyphosate, néonicotinoïdes, metan sodium, SDHI... Face à des informations toujours plus nombreuses et parfois contradictoires, **seules des données scientifiques indépendantes peuvent permettre de vérifier des hypothèses et d'améliorer les connaissances. Le Centre International de Recherche sur le Cancer** (agence



de l'Organisation Mondiale de la Santé) produit régulièrement des synthèses sur le niveau de cancérogénicité des substances et habitudes de vie, y compris les molécules pesticides (Voir encadré page ci-contre). Les pesticides sont présents dans différents environnements de travail, notamment les exploitations agricoles, et peuvent se **déposer sur la peau des professionnels - voie d'exposition prépondérante** - ou encore être inhalés ou ingérés. Pour mieux comprendre le lien entre les pesticides et la santé, la question de l'exposition est centrale et la manière dont on la mesure est essentielle pour obtenir des résultats valides.

RÔLE DE LA MSA

Dans ce contexte, la **MSA** fidèle à sa mission doit toujours faire preuve d'objectivité scientifique. A cette fin, elle analyse les situations à risque, s'attache à développer la prévention primaire en amont de tous les process et apporte son expertise en termes de conseil de prévention à destination de l'ensemble des entreprises utilisatrices de pesticides.

En particulier, son réseau **Phyt'attitude** analyse les difficultés des opérateurs dans l'application de pesticides ainsi que leur situation exposante et contribue avec ses données à la ré-homologation des spécialités phytopharmaceutiques par l'ANSES.



QU'EST CE QUE LE CIRC ?

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), en anglais International Agency for Research on Cancer (IARC), est une agence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et dont **la mission est de promouvoir la collaboration internationale** dans la recherche sur le cancer. Le CIRC produit des "**Monographies**" qui sont des synthèses des connaissances scientifiques disponibles (épidémiologiques, expologiques, toxicologiques et mécanistiques) sur la cancérogénicité pour l'homme de produits chimiques, de mélanges, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques et d'habitudes de vie. **A ce jour**, le CIRC a évalué la cancérogénicité d'une **soixantaine** de pesticides, dont une **dizaine** ont été classés comme des cancérogènes **certain** (groupe 1) ou **probables** (groupe 2A). Pour de nombreuses autres molécules mises sur le marché en France dans le passé ou actuellement (plus de 1 000), les données scientifiques accessibles sont aujourd'hui insuffisantes pour permettre une évaluation par le CIRC.

LISTE DES SUBSTANCES PESTICIDES CLASSÉES 1 ET 2A

CLASSEMENT	PESTICIDES
GROUPE 1 (Cancérogène certain)	Arsenic et ses dérivés inorganiques, Lindane, Pentachlorophénol
GROUPE 2A (Cancérogène probable)	Captafol DDT, Diazinon, Dibromure d'éthylène, Glyphosate, Insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle lors de l'épandage/application) Malathion,

COMPRENDRE LES EXPOSITIONS AUX PESTICIDES

La mesure de l'exposition aux pesticides nécessite à la fois de bien caractériser les professionnels pouvant être exposés, d'identifier le nom des pesticides auxquels les utilisateurs ont été exposés mais aussi de pouvoir quantifier les expositions.

Les **difficultés de cette mesure sont particulièrement importantes** compte tenu de la grande diversité des pesticides (plus de **1 000 pesticides différents** mis un jour sur le marché en France, près de 100 familles de produits différentes), de la **diversité des usages et des pratiques professionnelles**, de la **fréquence des associations** (de matières actives,

d'adjuvants, d'impuretés,...), **des variations au cours du temps** des produits autorisés et de leurs préconisations, de la **diversité des pratiques individuelles**,...

De plus, les expositions ne se produisent pas uniquement lors des **journées de traitement mais également lors du contact avec des végétaux ou des surfaces contaminées par les traitements**.

Ces expositions indirectes peuvent être importantes dans les situations où le travail nécessite de revenir au contact des cultures traitées (par exemple lors de ré-entrée (voir Glossaire page 61) dans les parcelles de vignes ou dans les vergers).

COMMENT AGRICAN IDENTIFIE LES NOMS DES PESTICIDES AUXQUELS LES PERSONNES ONT ÉTÉ EXPOSÉES ?

Parce que nous pensons qu'il est trop compliqué de se souvenir de tous les noms des pesticides utilisés au cours d'une vie professionnelle (sur les diverses cultures, dans les espaces verts et les forêts, sur les animaux d'élevage, dans les bâtiments, pour désherber les cours et les talus, en traitement de semences, pour préserver les bois...), nous n'avons pas demandé aux participants de se souvenir des noms des pesticides utilisés. Par contre, nous avons choisi de les interroger en détail sur leur métier et leurs pratiques.

A partir des réponses des participants, nous utilisons des sources externes pour identifier les noms des pesticides auxquels ils ont pu être exposés.

Par exemple, si un viticulteur nous a répondu avoir traité ses vignes entre 1972 et 1981, nous considérons qu'il a pu être notamment exposé à l'arsénite de soude. Ou encore, si un cultivateur de maïs nous a répondu avoir traité ses champs avec des pesticides entre 1990 et 1995, nous considérons qu'il a pu être notamment exposé à l'atrazine. C'est pour cette raison que nous avons posé des questions détaillées sur les emplois, les cultures, les élevages, et les tâches réalisées, en essayant d'identifier les dates aussi précisément que possible.



La matrice Pestimat

“cultures-exposition” est un outil permettant de reconstituer de manière historique les usages de pesticides agricoles en France métropolitaine pour les principales cultures depuis 1950. Plus précisément, elle estime la probabilité, l'intensité et la fréquence d'utilisation de pesticides spécifiques. Elle a été construite à partir d'informations issues de six sources: les avertissements agricoles de la Protection des Végétaux, des calendriers de traitement des agriculteurs, des informations de l'Association de Coordination Technique Agricole sur les produits mis sur le marché (index phytosanitaires), des informations du Ministère de l'Agriculture sur l'homologation et le retrait des produits par culture, des données de l'industrie (échantillons d'agriculteurs interrogés par les industriels de la Protection de Plantes à des fins d'études de marché). Ces données sont très précieuses pour construire des paramètres d'exposition aux pesticides au cours de la vie professionnelle des participants d'AGRICAN.

COMMENT AGRICAN DÉTERMINE DES NIVEAUX D'EXPOSITION ?

Il n'est pas possible de connaître avec précision les quantités de pesticides auxquelles un professionnel donné a été exposé au cours de sa vie. La recherche de pesticides ou de leurs produits de dégradation (métabolites) dans des échantillons biologiques (urines, sang, cheveux...) est complexe et n'est appropriée que si la maladie survient rapidement après l'exposition. En effet, **la plupart des pesticides sont généralement éliminés assez rapidement de l'organisme.** Ainsi, cette recherche biologique n'est pas adaptée pour connaître le niveau de contamination aux pesticides et le relier à la plupart des maladies que nous étudions dans l'étude AGRICAN. **C'est pourquoi nous utilisons des données indirectes pour classer les personnes selon des niveaux d'exposition tout au long de leur vie professionnelle.** Un premier élément de classement concerne la durée de l'exposition au cours de la vie, variable d'un individu à l'autre (certains ont traité leurs cultures de maïs pendant 40 ans, d'autres pendant 5 ans ; certains ont

fait des tâches de ré-entrée en viticulture pendant une année d'autres toute leur vie professionnelle). Nous pouvons également tenir compte de la surface des exploitations (de quelques hectares à plusieurs centaines d'hectares) ou du nombre d'animaux (d'un animal à plusieurs centaines voire milliers) pour classer l'importance de l'exposition. Enfin nous essayons d'apprécier, en fonction des éléments contenus dans les questionnaires (type de matériel de pulvérisation, équipements de protection individuelle), la fréquence et l'intensité de l'exposition. **Nous combinons toutes les informations que vous nous avez données avec les connaissances que nous avons acquises par des études de terrain** (étude PESTEXPO par exemple), pour déterminer le niveau d'exposition aux pesticides, globalement ou pour des pesticides en particulier. Ce sont ces données cumulées au cours de la vie, construites de plusieurs manières et avec autant de précision que possible, que nous introduisons dans nos analyses du lien avec les maladies.



Lien de causalité

LA COHORTE AGRICAN PERMET-ELLE DE DÉTERMINER LES CAUSES DES MALADIES EN POPULATION AGRICOLE ?

L'étude AGRICAN cherche à identifier les expositions professionnelles pouvant jouer un rôle dans le développement de certaines maladies comme les cancers. Pour cela, **l'étude mesure les associations entre les expositions professionnelles et les maladies en comparant, au cours du temps, le nombre de personnes développant la maladie parmi les participants exposés** (à un secteur ou à une tâche ou à une nuisance donnée) **au nombre de personnes devenues malades parmi les participants non soumis à l'exposition étudiée**. Par exemple, les personnes exposées au tabac sont dix fois plus souvent atteintes d'un cancer du poumon que les non-fumeurs. Lorsque l'association est forte entre l'exposition et la maladie, on parle alors de facteur de risque de la maladie.

Même dans des études de très bonne qualité, cela ne suffit généralement pas à dire que l'exposition est une cause de la maladie. En effet, d'autres paramètres peuvent intervenir dans la survenue de la maladie, tels que **d'autres nuisances** présentes dans l'environnement, les facteurs **génétiques**, les **fragilités** individuelles,... Nous ne sommes pas égaux devant la maladie, et face à une même exposition nous n'avons pas, les uns et les autres, la même probabilité de devenir malade.

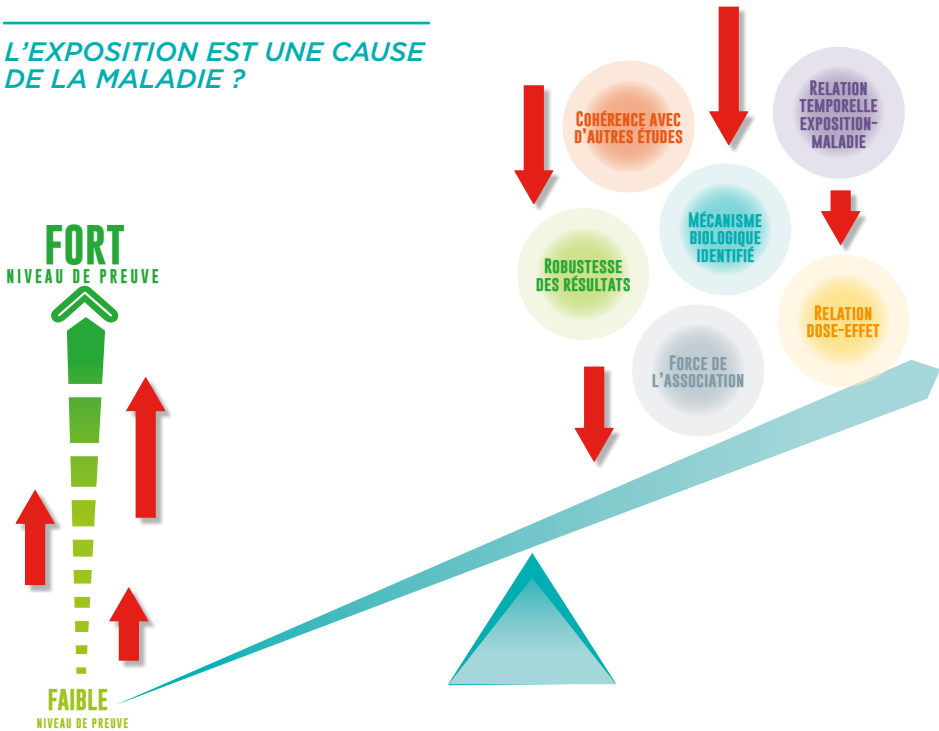
Pourtant, les études épidémiologiques peuvent fournir des éléments de preuve essentiels concernant le rôle d'un facteur de risque dans la survenue d'une maladie. Lorsqu'une association est mise en évidence, plusieurs critères sont pris en considération afin de juger de l'importance du résultat et de la nécessité de recourir à

la prévention. C'est à la fois le nombre et/ou la qualité de ces critères qui peut faire pencher la balance en faveur d'une relation causale comme l'illustre la figure ci-contre.



Pour ces raisons, les résultats obtenus dans AGRICAN qui sont présentés dans ce bulletin, seront, chaque fois que possible, mis en parallèle avec ceux d'autres études, épidémiologiques ou toxicologiques. Cela est évidemment plus compliqué pour des maladies rares ou moins souvent étudiées (par exemple certains cancers du sang ou les cancers des lèvres ou encore les sarcomes) ou lorsque les expositions étudiées dans AGRICAN n'ont pas été considérées dans les autres études.

L'EXPOSITION EST UNE CAUSE DE LA MALADIE ?



LE TABAGISME

Comme nous le savons tous aujourd'hui grâce aux travaux scientifiques, il existe une association particulièrement forte entre le tabagisme et le cancer du poumon. Nous admettons que le tabagisme est une cause du cancer du poumon. Pourtant nous avons aussi l'expérience que certaines personnes n'ayant jamais fumé développent un cancer du poumon, et que, par ailleurs, tous les fumeurs ne développeront pas un cancer du poumon. Ainsi, fumer n'est ni nécessaire ni suffisant pour développer un cancer du poumon, mais le rôle du tabac est absolument majeur dans la survenue du cancer du poumon.



LES RÉSULTATS AGRICAN



Dans les pages qui suivent, figurent deux types de résultats. En premier lieu, des comparaisons entre l'état de santé des membres de la cohorte et celui de la population générale des départements concernés. Sont ainsi présentées des données sur l'incidence de 43 cancers et sur les causes de décès par diverses maladies autres que les cancers.

En second lieu, des comparaisons internes à la cohorte qui sont le coeur du travail des équipes de recherche s'intéressent principalement aux cancers mais aussi à d'autres maladies (dans ce bulletin la maladie de Parkinson et l'infertilité). Elles prennent beaucoup de facteurs en compte (habitudes de vie, co-expositions agricoles...) permettant par exemple d'étudier les facteurs professionnels agricoles en lien avec le risque de cancers de la vessie en tenant compte de la consommation tabagique, facteur de risque majeur de ce cancer. Pour certains effets de santé, comme les TSNC et la maladie de Parkinson, les analyses ont pu, d'ores et déjà, porter sur des pesticides particuliers. Les pesticides étudiés ont été sélectionnés sur la base d'hypothèses de mécanisme d'action pertinent pour les maladies étudiées.

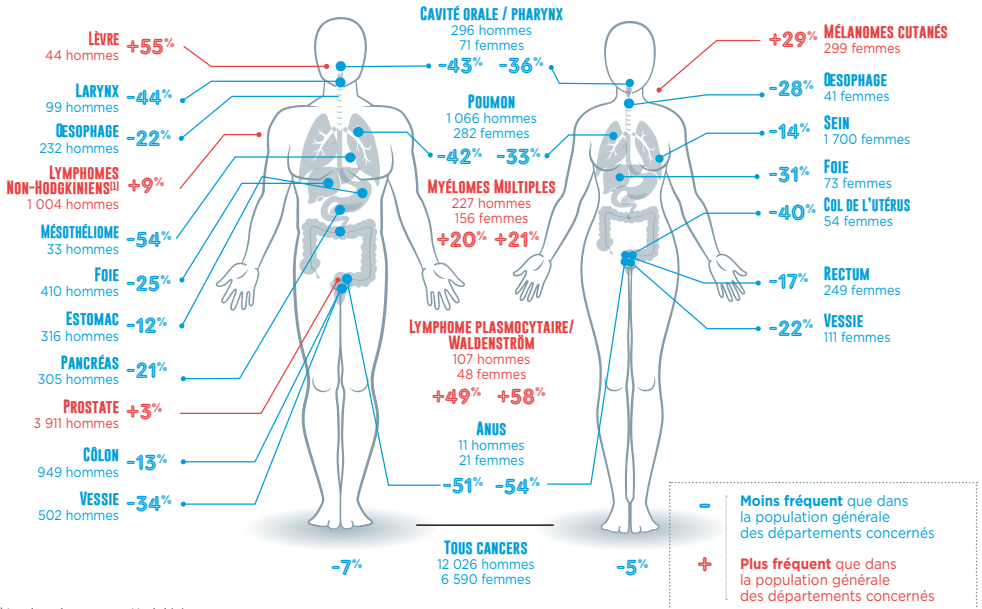
Comparaison de la santé des membres de la cohorte AGRICAN par rapport à celle de la population générale de même âge des départements concernés par l'étude ?

LES MEMBRES DE LA COHORTE AGRICAN SONT-ILS PLUS FRÉQUEMMENT AFFECTÉS PAR CERTAINS CANCERS QUE LA POPULATION GÉNÉRALE DES DÉPARTEMENTS CONCERNÉS PAR L'ÉTUDE ?

Les personnes de la cohorte AGRICAN diagnostiquées avec un cancer, sont identifiées grâce aux registres de cancers. La survie de **43 types de cancers** parmi les participants de la cohorte a été comparée à celle en population générale dans les départements concernés. Sur la période de suivi, entre 2005 et fin d'année 2015, **18 616 nouveaux diagnostics de cancers** ont été enregistrés parmi les participants de la cohorte AGRICAN (6 590 femmes et 12 026 hommes). La figure ci-dessous présente les résultats pour l'ensemble des membres de la cohorte. Au total, les cancers sont légèrement moins fréquents chez les hommes (-7%) et chez les femmes (-5%) de la cohorte AGRICAN. Ainsi, 20 cancers sont apparus à une fréquence différente entre les membres de la cohorte et la population générale pour au moins un des sexes. **Six cancers ont été retrouvés plus fréquemment et 14 moins fréquemment.** Vingt-trois cancers ne présentaient pas de différence de fréquence avec la population générale à ce stade des analyses.

NOUVEAUX CAS DE CANCERS (PÉRIODE 2005-2015)

TOUS DÉPARTEMENTS



⁽¹⁾ Les lymphomes non-Hodgkiniens comprennent notamment les myélomes multiples et les lymphomes plasmocytaires

Tous départements de l'étude

INCIDENCE DES CANCERS

CANCERS PLUS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE POUR LA PÉRIODE 2005-2015



Parmi les 43 cancers étudiés, **six sont apparus plus fréquents** dans la cohorte AGRICAN qu'en population générale.

Les **deux cancers** initialement retrouvés et dont l'excès perdure sont :

- » Le **mélanome de la peau** chez les femmes : +29% (contre +26% en 2014).
- » Le **myélome multiple** chez les hommes (+20% contre +26% en 2014) et chez les femmes (+21% et une absence de différence lors du précédent point). Ce cancer fait partie des sous types de lymphomes non-Hodgkiniens les plus fréquents avec les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes diffus à grandes cellules B (voir page 31). Ces cancers peuvent faire l'objet d'une reconnaissance comme cancer d'origine professionnelle. Nous avons conduit des analyses sur ce cancer hématologique (voir page 33).

Les **quatre autres cancers** désormais retrouvés plus fréquemment au sein de la cohorte AGRICAN sont :

- » Le cancer de la **prostate** en léger excès (+3%) parmi les hommes de la cohorte AGRICAN. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme en France. Il représente environ un tiers des cancers retrouvés chez les hommes de la cohorte. Nous avons conduit des analyses sur les facteurs professionnels agricoles associés à ce cancer (voir page 28).

- » Le cancer des **lèvres**, en excès de +55% chez les hommes. Il s'agit d'un cancer rare. Il représente 0,4% des cancers retrouvés chez les hommes de la cohorte (44 cas en 10 ans de suivi). Cet excès a déjà été retrouvé dans d'autres études conduites en milieu agricole notamment dans la cohorte américaine AHS (plus d'un doublement du risque pour 63 patients en 20 ans de suivi). Les hypothèses sont multiples : exposition aux rayons ultraviolets liés au soleil, exposition aux pesticides lors du débouchage des buses, certains types particuliers de tabagisme comme fumer la pipe ou une cigarette se consommant lentement au bord des lèvres... Chez les femmes de la cohorte, ce cancer est aussi très rare (8 cas, soit 0,12% des cancers des femmes) sans différence avec la population générale. En raison du petit nombre de cas, nous n'avons pas encore mené d'analyses spécifiques sur ces cancers dans la cohorte AGRICAN.
- » L'ensemble des **lymphomes**, en excès de +9% chez les hommes et seulement une tendance à un excès chez les femmes. Nous avons conduit des analyses sur les facteurs professionnels agricoles associés à ce cancer et à trois des principaux sous types (voir page 31).
- » Le **lymphome plasmocytaire/maladie de Waldenström**, en excès de +49% chez les hommes et de +58% chez les femmes. Les facteurs professionnels agricoles feront l'objet d'analyses dans les prochaines années.

À ce stade du suivi, d'autres cancers du sang notamment chez les femmes (l'ensemble des lymphomes dont les leucémies lymphoïdes chroniques), les tumeurs du système nerveux central (voir page 40), les cancers de l'ovaire apparaîtraient aussi plus fréquemment, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Tous départements de l'étude

INCIDENCE DES CANCERS

CANCERS MOINS FRÉQUENTS EN MILIEU AGRICOLE POUR LA PÉRIODE 2005-2015



Parmi les 43 cancers étudiés, **six sont retrouvés moins fréquemment parmi les hommes et les femmes** de la cohorte AGRICAN que dans la population générale des départements concernés, il s'agit des **cancers du poumon** (-42% chez les hommes et -33% chez les femmes), de la **cavité orale** et du **pharynx** (-43% chez les hommes et -36% chez les femmes), du **foie** (-25% chez les hommes et -31% chez les femmes), de l'**anus** (-51% chez les hommes et -54% chez les femmes), de la **vessie** (-34% chez les hommes et 22% chez les femmes) et de l'**œsophage** (-22% chez les hommes et -28% chez les femmes). Les cancers du **foie**, de l'**œsophage** et de la **vessie** étaient retrouvés à une fréquence similaire chez les femmes de la cohorte lors des précédentes analyses montrées dans le bulletin n°2, le cancer de l'**anus** n'avait pas été étudié isolément lors des précédentes analyses et les autres cancers avaient déjà une moindre fréquence.

Chez les femmes, trois cancers sont maintenant également moins fréquents, deux l'étaient déjà lors des précédentes analyses, ce sont les cancers du **sein** (-14%), et du **rectum** (-17%). Le cancer du **col de l'utérus** est devenu moins fréquent (-40%, alors qu'il n'y avait pas de différence lors des précédentes analyses).

Enfin, **chez les hommes, cinq cancers** sont retrouvés moins fréquemment, trois l'étaient déjà lors des précédentes analyses, ce sont les cancers du **côlon** (-13%), du **pancréas** (-21%), du **larynx** (-44%).

Deux cancers sont devenus moins fréquents, il s'agit du cancer de l'**estomac** (-12%) et du **mésothéliome** (-54%).

Même si ces cancers sont retrouvés moins fréquemment dans la cohorte AGRICAN notamment du fait d'habitudes de vie plus favorables parmi les membres de la cohorte AGRICAN (plus faible tabagisme pour exemple, cf. bulletin d'information n°1 de juin 2011 et page 43 du présent bulletin), des facteurs de risque professionnels agricoles peuvent exister. C'est ce que nous avons montré dans le bulletin n°2 pour les cancers du poumon et page 41 du bulletin actuel pour les cancers de la vessie.





LES CAUSES DE DÉCÈS DES MEMBRES DE LA COHORTE SONT-ELLES SEMBLABLES À CELLES DE LA POPULATION GÉNÉRALE DES DÉPARTEMENTS DE L'ÉTUDE?

Le recueil complet sur le territoire français et l'identification des causes de décès par le CépiDC (voir Glossaire page 57) nous ont permis de connaître les causes de décès dans la cohorte. Nous disposons de 5 ans supplémentaires de suivi de la mortalité par rapport aux résultats présentés dans le deuxième bulletin d'information envoyé en 2015. Les résultats sont restés très proches, confirmant l'espérance de vie plus importante au sein de la cohorte par rapport à la population générale.

MORTALITÉ PAR GRANDES CAUSES

Toutes causes confondues, les hommes et les femmes de la cohorte ont une mortalité inférieure de 25% à celle de la population générale. Même si l'écart a légèrement diminué (il était d'environ 29% précédemment), les résultats présentés dans les deux premiers bulletins se confirment. Cette moindre mortalité en milieu agricole est observée pour la plupart des causes de décès (voir le détail dans le tableau page 27). Nous rappelons que cet état de santé des membres de la cohorte, globalement meilleur que celui de la population générale des départements concernés, s'explique d'une part par un tabagisme nettement moindre que dans la population générale, (voir le bulletin n°1, juin 2011), et d'autre part, par un phénomène décrit par les épidémiologistes sous le terme "d'effet du travailleur sain". Brièvement cela signifie que les cohortes de travailleurs n'incluent pas les personnes dont l'état de santé est trop précaire et incompatible avec une activité professionnelle.

Tous départements de l'étude

CAUSES DE DÉCÈS

Concernant le **suicide**, nous retrouvons un risque majoré dans la cohorte par rapport à la population générale, de +14% chez les hommes et de +46% chez les femmes. Ce risque était deux fois plus important chez les non-salariés (+29% chez les hommes et +105% chez les femmes).



D'autres spécificités de la mortalité dans la cohorte sont également observées :

» **des excès de décès par certaines maladies de l'appareil digestif** (+27% chez les hommes et +29% chez les femmes) étaient observés dans la cohorte par rapport à la population générale, sans qu'il soit possible à ce stade d'en proposer des explications ;

» **des excès de décès du fait d'arthrites rhumatoïdes et ostéoarthrites** (54 décès au total, +14%) étaient aussi observés dans la cohorte par rapport à la population générale chez les salariés. Ces maladies ont été étudiées très récemment au sein de la cohorte américaine (Agricultural Health Study) et pourraient être liées à diverses tâches agricoles dont l'utilisation de pesticides, les semis ou encore l'usage d'engrais chimiques.



**COMPARAISON DES CAUSES DE DÉCÈS DANS LA COHORTE AGRICAN
ET DANS LA POPULATION GÉNÉRALE DES DÉPARTEMENTS CONCERNÉS,
À ÂGE ÉGAL SUR LA PÉRIODE 2005 À 2015**

CAUSES DE DÉCÈS	 HOMMES		 FEMMES	
	Nombre de décès	Excès / déficit	Nombre de décès	Excès / déficit
Tumeurs	6 585	-25%	3 672	-19%
Maladies endocriniennes (diabète,...)	608	-33%	570	-34%
Appareil digestif (ulcère de l'estomac, cirrhose,...)	761	-33%	543	-32%
<i>Dont autres maladies digestives</i>	545	+27%	485	+29%
Troubles mentaux (psychoses alcooliques, dépression,...)	499	-40%	524	-46%
Système nerveux (maladie d'Alzheimer, de Parkinson,...)	1 013	-29%	987	-37%
Appareil circulatoire (IDM**, AVC**,...)	6 249	-22%	5 459	-20%
Appareil respiratoire (grippe, pneumonie,...)	1 498	-30%	829	-33%
Infections de la peau (dermatoses, urticaire,...)	49	Idem*	45	-45%
Système ostéo-articulaire (arthrite, arthrose,...)	166	Idem*	151	-25%
<i>Dont Arthrite rhumatoïde et ostéoarthrite</i>	19	+14%	35	Idem*
Appareil génito-urinaire (insuffisance rénale, ...)	353	-36%	257	-35%
Maladies infectieuses et parasitaires (tuberculose, SIDA,...)	387	-30%	303	-30%
Causes externes (accidents, suicides,...)	1 357	-14%	819	-20%
<i>Dont Suicides</i>	423	+14%	121	+46%
Toutes causes de décès	20 899	-25%	15 632	-25%

*idem : aucune différence de mortalité pour cette cause entre la population d'Agrican et la population générale. ** IDM : Infarctus du myocarde. ***AVC : Accident vasculaire cérébral.

Analyses internes à la cohorte Agrican

CANCERS DE LA PROSTATE

QU'EST-CE QU'UN CANCER DE LA PROSTATE ?

La prostate est une glande de l'appareil reproducteur masculin qui sécrète et stocke une partie du liquide séminal. Située sous la vessie, elle entoure le canal de l'urètre qui permet l'évacuation de l'urine. Après 50 ans, elle augmente de volume chez beaucoup d'hommes, le plus souvent de manière bénigne, mais peut être à l'origine de troubles urinaires. Cette affection courante, l'adénome de prostate, n'a rien à voir avec le cancer de la prostate. Celui-ci peut également gêner la miction mais se développe le plus souvent sans provoquer de symptômes. Il est alors découvert par hasard lors d'un toucher rectal réalisé par un médecin ou lors d'un examen biologique de dépistage recherchant des antigènes spécifiques de la prostate (PSA). Ces antigènes sont des marqueurs sanguins, qui, même s'ils ne signent pas à eux seuls le diagnostic, constituent un des éléments de surveillance du cancer de prostate.

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DU CANCER DE LA PROSTATE ET QUELS SONT SES FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

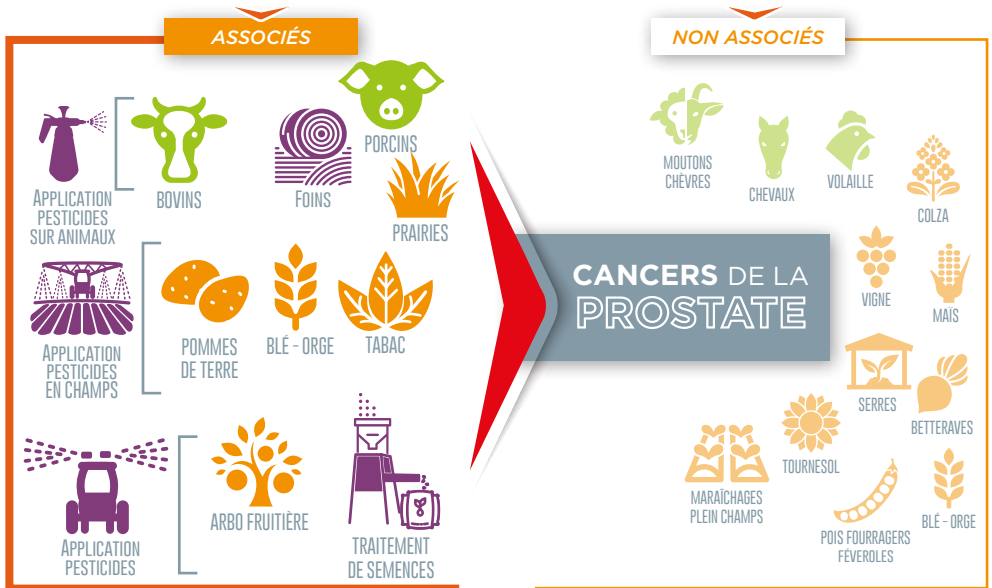
Le cancer de la prostate est parmi les **cancers les plus fréquents** dans la plupart des pays. En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme avec plus de 50 000 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2018, correspondant à un taux annuel d'incidence d'environ 80 pour 100 000 hommes. Ce cancer se guérit généralement très bien lorsqu'il est diagnostiqué et traité à un stade précoce, en raison de la lenteur de son évolution. Cependant, compte tenu de sa fréquence, il représente globalement une cause importante de décès par cancer chez l'homme.

La très grande majorité des patients atteints de cancers de la prostate ont plus de 50 ans au moment du diagnostic et l'âge moyen de découverte est d'environ 70 ans. Les **antécédents familiaux** au premier degré (père, frère) de cancer de la prostate et l'origine ethnique afro-antillaise augmentent le risque de survenue. Par ailleurs, d'**autres facteurs sont suspectés** mais les éléments de preuve restent insuffisants.



CANCERS DE LA PROSTATE

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



QU'APPORTE AGRICAN DANS LA CONNAISSANCE DE CE CANCER ?

Entre l'inclusion dans la cohorte et la fin d'année 2015, près de 4 000 cancers de la prostate sont survenus parmi les participants de la cohorte AGRICAN. Comme nous l'avons montré en page 22 de ce bulletin, comparativement à la population générale des départements concernés, les hommes de la cohorte AGRICAN **sont plus touchés par le cancer de la prostate (+3%)**.

Nous avons conduit des analyses sur les caractéristiques professionnelles agricoles des hommes atteints de cancer de la prostate sur les 5 premières années de suivi, au cours desquelles 1672 nouveaux cas ont été diagnostiqués parmi les participants. Nous avons mis en évidence un excès de risque de 20% de cancer de la prostate chez les personnes utilisant des **insecticides sur bovins**, augmentant avec le nombre de **bovins** traités (+60%

chez ceux traitant plus de 150 bovins) mais semblant concerner davantage des traitements réalisés dans les années 1960. **Les éleveurs de porcs** avaient un risque de développer un cancer de la prostate augmenté de 10%. Certaines expositions, comme le traitement de **semences**, le **semis** et l'utilisation de **pesticides**, sur des cultures telles que la culture de **blé ou/et orge**, de **tabac**, de **pommes de terre** et **l'arboriculture**, apparaissaient liées à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Ainsi, les utilisateurs de pesticides sur **blé ou/et orge** avaient une élévation de 20% du risque de développer un cancer de la prostate. Ce risque n'existait plus chez les personnes déclarant toujours porter des gants de protection lors des traitements. Enfin, les **arboriculteurs** réalisant des **traitements pesticides** ou des récoltes sur plus de 25 ha avaient un doublement de risque de cancer de la prostate.

CES RÉSULTATS SONT-ILS EN COHÉRENCE AVEC D'AUTRES ÉTUDES ?

Les études épidémiologiques ont régulièrement montré une élévation du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs, de +8% à +26% selon les études. Nos analyses indiquent un lien entre cancer de la prostate et élevage bovin, une observation qui avait également été faite dans plusieurs études en Nouvelle-Zélande et aux Etats-Unis, y compris dans la cohorte AHS avec une augmentation de risque associée à l'usage des insecticides perméthrine et coumaphos. Le lien entre le cancer de la prostate et le travail en arboriculture a également été retrouvé dans 3 autres études, et mis en relation avec l'exposition aux pesticides, mais sans information sur les tâches de ré-entrée (voir Glossaire page 57). Une étude canadienne avait également montré un lien avec la réalisation des foin sans que l'on puisse déterminer à ce jour quelle exposition pourrait en être la cause. Nos résultats évoquent un lien possible entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate, une hypothèse qui est cohérente avec le résultat de nombreuses autres études. En raison du nombre d'études et de leur convergence, un groupe d'experts de l'INSERM a conclu à un lien fort entre le risque de cancer de la prostate d'une part, et d'autre part, l'exposition professionnelle aux pesticides (Expertise INSERM 2013). Les prochaines analyses sur le cancer de la prostate dans la cohorte AGRICAN étudieront l'association possible entre ce cancer et certaines familles de pesticides.



POUR EN SAVOIR PLUS :

- Publication scientifique issue des données d'AGRICAN (en anglais) : Lemarchand C et al. [Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort](#). Scand J Work Environ Health. 2016 Mar;42(2):144-52.
- Données sur la place des cancers de la prostate en France (en français sur le site internet de l'Institut National du Cancer (INCA) : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Points-cles> (accès en avril 2020)
- Expertise collective INSERM Santé & Pesticides (en français sur le site internet de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)) : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante> (accès en avril 2020)

Analyses internes à la cohorte Agrican

CANCERS HÉMATHOLOGIQUES

QUE SONT LES HÉMOPATHIES MALIGNES ?

Le terme “hémopathies” désigne les maladies du sang, qui peuvent être bénignes ou malignes. Ces dernières sont aussi appelées cancers du sang car elles se développent à partir des cellules sanguines : les globules blancs ou leucocytes (impliqués dans l’immunité), les globules rouges ou hématies (qui transportent l’oxygène) et les plaquettes **sanguines** ou thrombocytes (qui permettent la coagulation). En fonction du type de cellules atteintes, mais aussi du grade et du stade de la maladie, ces cancers sont très différents sur le plan de la clinique, de leur évolution, de la génétique et des facteurs de risque. L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une classification de ces maladies, régulièrement mise à jour. **Il s’agit donc d’un ensemble très hétérogène de maladies dont la classification évolue très régulièrement.** Actuellement, au sein de la cohorte AGRICAN, nous avons étudié **trois d’entre elles, parmi les plus fréquentes** : les **myélomes multiples**, les **leucémies lymphoïdes chroniques** et les **lymphomes diffus à grandes cellules B**.

Les **myélomes multiples** sont des cancers qui se développent dans la **moelle osseuse**. Ils se caractérisent par la prolifération excessive d’un type de globule blanc nommé plasmocyte, spécialisé dans la fabrication d’anticorps. Leur prolifération anormale peut conduire à un affaiblissement du système immunitaire, une anémie (baisse du nombre de globules rouges), des douleurs osseuses, des fractures, une insuffisance rénale, une hypercalcémie... Il est aussi possible que le myélome multiple ne cause aucun symptôme et qu’il soit découvert de manière fortuite.

Les **leucémies lymphoïdes chroniques** se caractérisent par une accumulation excessive dans la **moelle osseuse**, le **sang**, les **ganglions lymphatiques** et la **rate** de certains globules blancs, le plus souvent des **lymphocytes B**, devenus anormaux. Qualifiés de lymphomes “indolents”, autrement dit d’évolution lente, ces leucémies, qui touchent principalement des personnes âgées, ne se manifestent pas toujours par des signes cliniques et peuvent être découverts lors de bilans systématiques. D’autres fois, c’est à l’occasion d’une complication infectieuse, d’une maladie auto-immune, de la découverte de ganglions ou d’une altération de l’état général qu’elles sont découvertes.

Enfin, les **lymphomes diffus à grandes cellules B** sont les plus fréquents des lymphomes. Ils correspondent à la prolifération des lymphocytes présents dans le système lymphatique et tendent à infiltrer tout l’organisme. Ainsi, leur accumulation dans les ganglions lymphatiques, mais aussi dans certains organes tels que la rate ou la moelle épinière, aboutit à la formation d’une ou plusieurs tumeurs. L’augmentation de la taille d’un ou de plusieurs ganglions est souvent à l’origine de la découverte du lymphome, mais d’autres symptômes peuvent également alerter comme une fièvre, une perte de poids inexpliquée, des sueurs nocturnes abondantes ou une fatigue.

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DE CES MALADIES ET QUELS SONT LEURS FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

De manière générale, les hémopathies malignes sont des **maladies rares**, qui touchent principalement des personnes

âgées de 50 ans et plus. Chacun des grands types (myélomes multiples, leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes diffus à grandes cellules B) correspond à environ 5 000 nouveaux cas par an en France et l'âge moyen de découverte est d'environ 75 ans.

Le **myélome multiple** touche chaque année en France environ 4 hommes pour 100 000 et 3 femmes pour 100 000. Les **causes** du myélome multiple sont encore **très mal connues**, les **antécédents familiaux** au premier degré d'hémopathie maligne ou de myélome et l'origine ethnique **africaine** augmentent le risque de survenue.

Les **leucémies lymphoïdes chroniques** touchent chaque année en France environ 4 hommes pour 100 000 et 2 femmes pour 100 000. Les **causes** des leucémies lymphoïdes chroniques sont encore **très mal connues**, les **antécédents familiaux** au premier degré d'hémopathie maligne et la **séropositivité au virus de l'hépatite C** augmentent le risque de survenue. Par contre, le fait d'avoir des antécédents **d'atopie** c'est-à-dire une prédisposition aux allergies, serait un **facteur protecteur** contre les leucémies lymphoïdes chroniques.

Les **lymphomes diffus à grandes cellules B** touchent chaque année environ 5 hommes pour 100 000 et 3 femmes pour 100 000. Les causes des **lymphomes diffus à grandes cellules B** sont encore **très mal connues**, les **antécédents de maladies auto-immunes**, les **antécédents familiaux** au premier degré d'hémopathie maligne,

la séropositivité au virus de l'hépatite C, l'obésité augmentent le risque de survenue.

Pour rappel, depuis 2015, certaines hémopathies malignes peuvent être reconnues comme des maladies professionnelles dans le régime agricole en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides. Certaines personnes peuvent dans ce cadre bénéficier d'une réparation (voir encadré ci-dessous).

QU'APPORTE AGRICAN DANS LA CONNAISSANCE DE CES HÉMOPATHIES ?

Entre l'inclusion dans la cohorte et la fin d'année 2015, plus de 2 500 hémopathies malignes sont survenues parmi les participants de la cohorte AGRICAN dont 1 500 chez les hommes. Comme nous l'avons montré en page 22 de ce bulletin, comparativement à la population générale des départements concernés, les hommes et les femmes de la cohorte AGRICAN **sont plus touchés par l'ensemble des lymphomes** (+9% chez les hommes et +7% chez les femmes), et notamment par un type de lymphome particulier (les **lymphomes lymphoplasmocytaires** +50% environ) et par les **myélomes multiples** (+20% environ).

Nous avons conduit des analyses sur les caractéristiques professionnelles agricoles des membres de la cohorte atteints des trois principales hémopathies malignes au cours des 9 premières années de suivi.

HÉMOPATHIES MALIGNES PROVOQUÉES PAR LES PESTICIDES

Date de création : Décret du 5 juin 2015
Dernière mise à jour : Décret du 11 avril 2019

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN, DONT LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET LE MYÉLOME MULTIPLE	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : <ul style="list-style-type: none"> • 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.

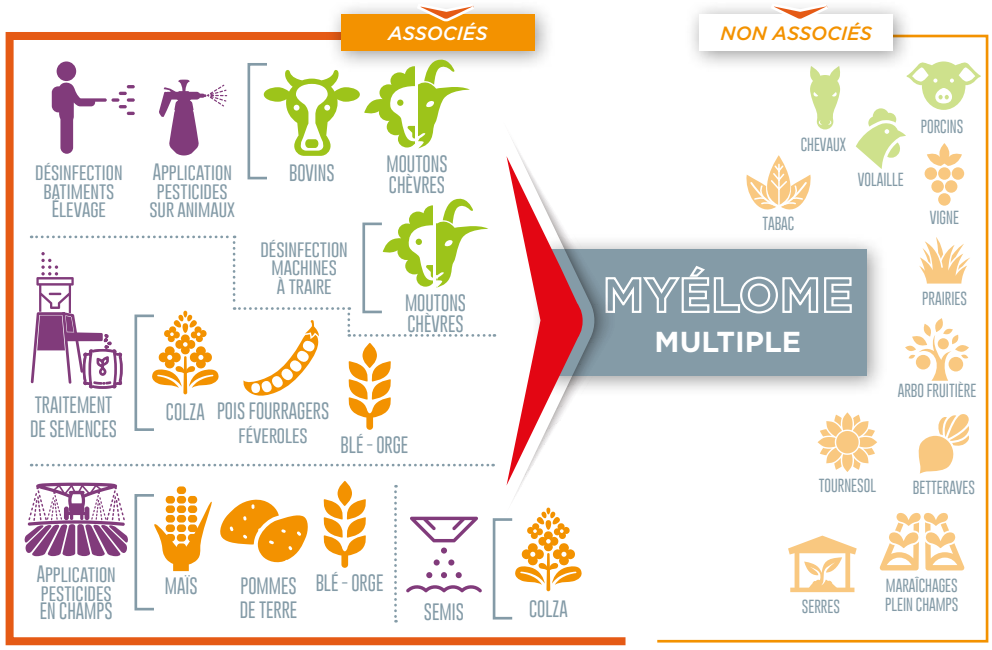
LES MYÉLOMES MULTIPLES

Sur les 9 premières années de suivi, 319 nouveaux cas de **myélome multiple** ont été diagnostiqués parmi les participants de la cohorte. Nous avons mis en évidence un excès de risque de 40% de myélome multiple chez les personnes utilisant des **pesticides sur cultures**, augmentant avec la durée d'utilisation. Cette association avec l'utilisation de pesticides était plus marquée sur certaines cultures, particulièrement les **pommes de terre (+70%)**, le **blé et/ou l'orge (+30%)** et le **maïs (+30%)**, une augmentation plus marquée pour les durées longues et les surfaces en maïs importantes). Le **traitement de semences** de **blé** et/ou **d'orge**, de **colza** ou de **pois**

et/ou **féveroles** augmentait également le risque de myélome multiple ainsi que le **semis de colza**. La **désinfection des locaux d'élevage** notamment en élevage de **moutons/chèvres (+70%)** et dans une moindre mesure de **bovins (+40%)** augmentait le risque de myélome multiple. De la même façon, l'utilisation d'**insecticides sur animaux** augmentait le risque de myélome multiple dans ces mêmes élevages (+50% en élevages de **moutons/chèvres** et +40% en élevages de **bovins**). Enfin, la **désinfection des machines à traire** en élevages de **brebis/chèvres** conduisait quasiment à un triplement du risque de myélome multiple.

MYÉLOMES MULTIPLES

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



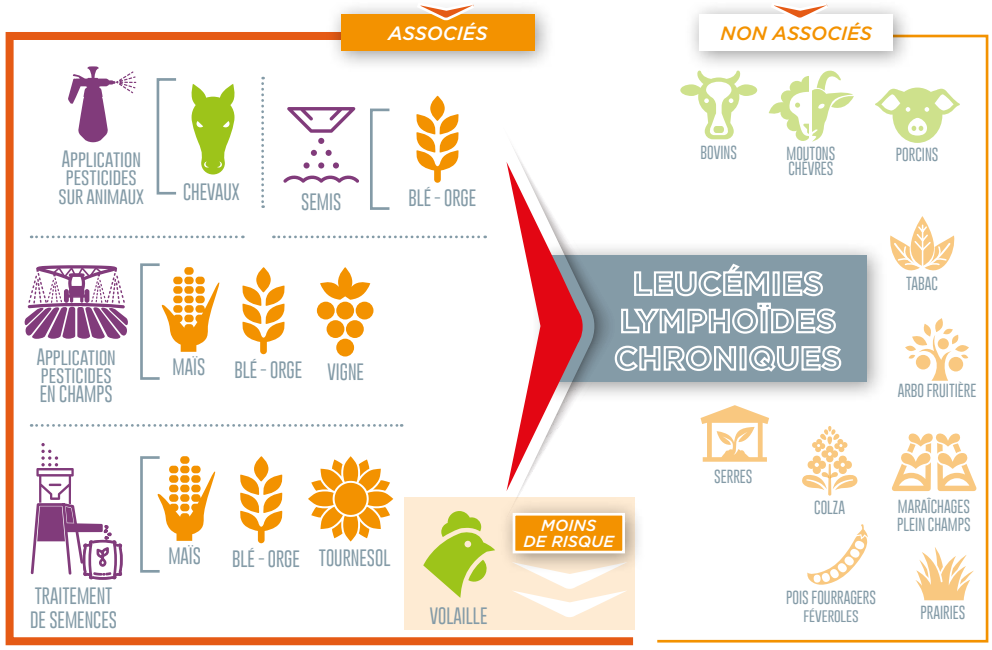
LES LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

Sur les 9 premières années de suivi de la cohorte, 298 nouveaux cas de leucémies lymphoïdes chroniques ont été diagnostiqués parmi les participants. Le risque de **leucémies lymphoïdes chroniques** était plus élevé pour les cultivateurs de **blé/orge**, de **maïs** et de **tournesol**. Nous avons notamment mis en évidence un excès de risque de 50% de leucémies lymphoïdes chroniques chez les personnes utilisant des **pesticides sur cultures**, augmentant avec la durée d'utilisation. Cette association avec l'utilisation de pesticides était plus forte pour certaines cultures, particulièrement le **blé** et/ou l'**orge** (+50%), le **maïs**

(+70%) et en **viticulture** (+70%) avec une augmentation plus forte avec la durée et la surface d'utilisation pour le blé/orge et la vigne. Le **traitement de semences de blé/orge**, de **maïs**, ou de **tournesol** augmentait également le risque de ces leucémies ainsi que le **semis de blé/orge**. L'utilisation **d'insecticides sur animaux** augmentait le risque de ces leucémies principalement en élevage de **chevaux** (+50%). A l'inverse, les **éleveurs de volailles** avaient un **risque plus faible** (-20%) de développer une leucémie lymphoïde chronique et particulièrement ceux qui étaient en contact direct avec les volailles (nourrissage notamment).

LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



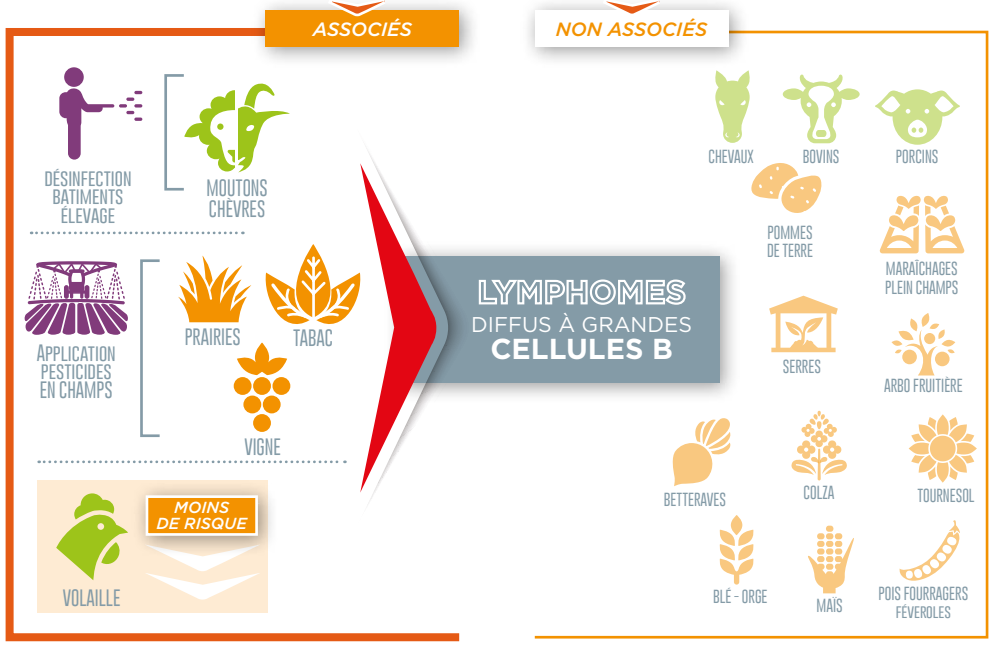
LES LYMPHOMES DIFFUS À GRANDES CELLULES B

Sur ces 9 premières années de suivi de la cohorte, 221 nouveaux cas de **lymphome diffus à grandes cellules B** ont été diagnostiqués parmi les participants. Le risque pour ces lymphomes tendait à être plus élevé chez les applicateurs d'**herbicides** sur **prairies** et plus particulièrement pour les grandes surfaces et les durées longues, mais aussi pour les applicateurs de pesticides en **viticulture**

et sur la culture du **tabac**. Par ailleurs, les éleveurs de **moutons/chèvres** présentaient un risque augmenté de ces lymphomes lorsqu'ils réalisaient la **désinfection des locaux**. A l'opposé, les éleveurs de **volailles** avaient un risque **diminué**, notamment ceux réalisant certaines tâches, comme le nourrissage, en contact plus étroit et régulier avec les animaux.

LYMPHOMES DIFFUS À GRANDES CELLULES B

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



CES RÉSULTATS SONT-ILS COHÉRENTS AVEC LES AUTRES ÉTUDES PORTANT SUR LES HÉMOPATHIES MALIGNES ?

Le rôle des activités professionnelles agricoles et de l'utilisation de pesticides dans la survenue des hémopathies malignes a été suspecté dès la fin des années 1970 au niveau international. En raison du grand nombre d'études et de leur convergence, pour ce qui concerne les lymphomes et les myélomes multiples, un groupe d'experts de l'INSERM a conclu à un lien fort entre l'exposition aux pesticides et le métier d'agriculteur (Expertise INSERM 2013).

Seules quelques études ont été menées en France sur les facteurs professionnels agricoles et leurs liens avec les hémopathies malignes. Les résultats obtenus dans l'étude AGRICAN sont concordants avec ces études françaises et les nombreuses études menées dans d'autres pays qui concluaient à une augmentation du risque de certaines hémopathies malignes chez les agriculteurs et qui montraient des élévations de risque chez les utilisateurs de pesticides. L'étude AGRICAN apporte aussi des éléments nouveaux, en suggérant le rôle de l'application de pesticides sur certaines cultures mais aussi lors des traitements de semences ou sur animaux. Dans le secteur de l'élevage, nos résultats suggèrent également le possible rôle de produits de désinfection des locaux et des machines à traire.



POUR EN SAVOIR PLUS :

- Publications scientifiques issue des données d'AGRICAN (en anglais) : Tual S et al. Occupational Exposure to Pesticides and Multiple Myeloma in the AGRICAN Cohort." *Cancer Causes & Control*: 2019, 30: 1243-1250
- Busson A et al. Agricultural exposures and risk of NHLs, overall and by subtypes in the prospective cohort AGRiculture & CANcer (soumis pour publication).
- Données sur la place des hémopathies malignes en France (en français sur le site internet de l'Institut National du Cancer (INCA) : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers> (accès en avril 2020))
- Expertise collective INSERM Santé & Pesticides (en français sur le site internet de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante> (accès en avril 2020))

Analyses internes à la cohorte Agrican

CANCERS DE LA VESSIE

QU'EST-CE QU'UN CANCER DE LA VESSIE ?

La vessie, organe qui reçoit l'urine produite par les reins avant son évacuation, peut être le siège de cancers, atteignant plus ou moins profondément sa paroi constituée de trois couches. La survenue de cancers peut notamment s'expliquer par le contact de substances avec la paroi interne, appelée muqueuse vésicale.

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DU CANCER DE LA VESSIE ET QUELS SONT SES FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

Il a été estimé que le cancer de la vessie a touché en France en 2018 environ 11000 hommes et environ 2500 femmes. Il est ainsi nettement plus fréquent chez l'homme que chez la femme, avec un taux annuel d'incidence de 14 pour 100 000 hommes et de 2 pour 100 000 femmes en France. Le risque de ce cancer augmente avec l'âge. En effet, seulement 2% de l'ensemble des cancers de la vessie surviennent avant l'âge de 50 ans. Dans les pays industrialisés, le principal facteur de risque est le tabagisme. En effet, le tabagisme serait la cause d'environ la moitié des cancers de la vessie. Les expositions professionnelles constituent l'autre cause principale chez les hommes et expliqueraient de 5 à 25% des cancers de la vessie. Les secteurs et activités plus particulièrement associés à ce cancer sont l'industrie du caoutchouc, la production de colorants et certains procédés dans les fonderies d'aluminium. En dehors de ces facteurs de risque, on connaît également le lien du cancer de la vessie avec les radiations ionisantes ou encore avec la bilharziose urinaire, une maladie parasitaire présente notamment en Afrique.

QU'APPORTE AGRICAN À LA CONNAISSANCE DE CE CANCER ?

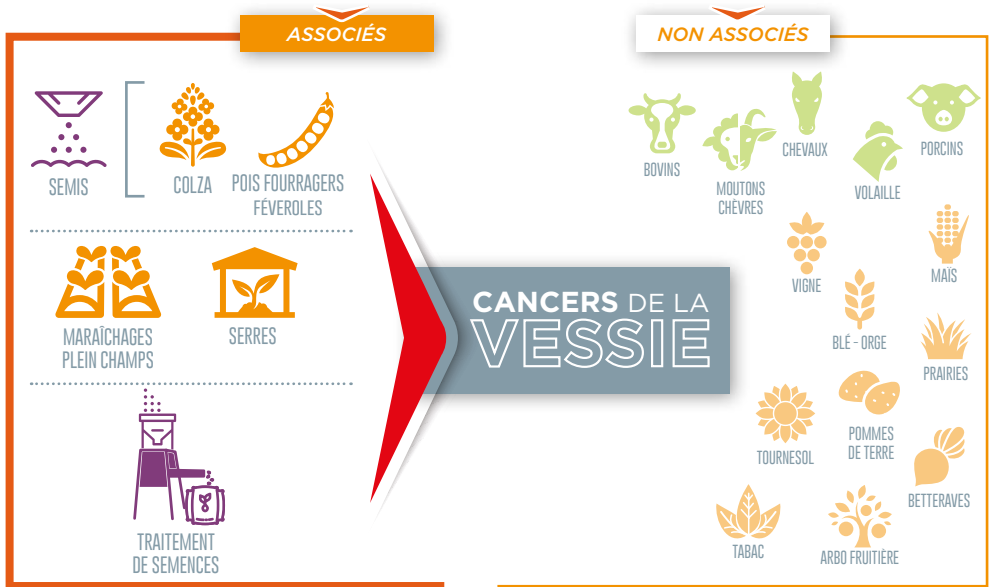
Entre l'inclusion dans la cohorte et la fin d'année 2015, plus de 600 cancers de la vessie sont survenus parmi les participants de la cohorte AGRICAN (506 chez les hommes et 111 chez les femmes). Comme nous l'avons montré en page 22 de ce bulletin, comparativement à la population générale, les membres de cette cohorte sont moins touchés par le cancer de la vessie (-34% chez les hommes et -22% chez les femmes). Le moindre tabagisme des membres de la cohorte est une des explications de ce constat.

Cela ne signifie pas que le risque soit le même pour l'ensemble des membres de la cohorte. C'est pourquoi nous avons mené des analyses sur des expositions agricoles qui pourraient être associées au risque de cancer de vessie au sein de la cohorte.

Les analyses internes pour ce cancer tenaient compte du tabagisme des participants et ont été menées sur les 5 premières années du suivi, au cours desquelles 179 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués parmi les participants. La survenue de ce cancer est apparue près de deux fois plus fréquente chez les agriculteurs ayant cultivé des **légumes** ou ayant eu des **cultures sous serres** par rapport aux autres agriculteurs. Ce risque semblait plus **fort** chez les **femmes** et chez les **non-fumeurs**. De plus, les cultivateurs de **pois fourragers et/ou de féveroles** ainsi que les cultivateurs de **colza** avaient un risque accru de cancer de vessie, particulièrement pour ceux réalisant les **semis**. Le **traitement de semences** quelle que soit la culture augmentait également le risque de cancer de la vessie.

CANCERS DE LA VESSIE

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



Par ailleurs, l'utilisation de pesticides en viticulture avant 2001 ou sur les pommes de terre ou en arboriculture avant 1973, qui pouvait inclure des pesticides **dérivés de l'arsenic**, augmentait le risque de cancer de vessie d'environ 50%. Au moment de ces analyses, le faible nombre de cancers de la vessie ne permettait pas de conclure définitivement sur le rôle des tâches spécifiques effectuées sur les exploitations.

CES RÉSULTATS SONT-ILS EN COHÉRENCE AVEC D'AUTRES ÉTUDES ?

Le cancer de la vessie a été régulièrement montré moins fréquent chez les agriculteurs que dans le reste de la population. De la même manière que pour le cancer du poumon, ce résultat s'explique, en partie, par le lien fort avec le tabagisme, une habitude de vie généralement moins fréquente chez les agriculteurs, en particulier les chefs d'exploitation (encart tabagisme voir page 39).



Cependant, ce constat ne permet pas d'exclure l'existence de facteurs de risque professionnels de cancers de la vessie en agriculture. En effet, les activités en milieu agricole peuvent exposer, ou avoir exposé, à des substances reconnues ou suspectées d'être cancérogènes pour la vessie: pesticides dérivés de l'arsenic (autorisés jusqu'en 2001 en viticulture), fumées diesel des engins agricoles, solvants,... A l'échelle internationale, une quinzaine d'études a exploré le lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de cancer de la vessie. La cohorte *Agricultural Health Study* a mis en évidence chez les hommes des élévations de risque en lien avec certains herbicides, notamment des molécules disposant d'une structure chimique d'amine aromatique. Cette famille de molécules a un lien de causalité avéré dans la survenue de cancers de la vessie pour d'autres utilisations. Plusieurs études cas-témoins (voir Glossaire page 57) montraient

également des élévations du risque de cancer de vessie, en agriculture, ou dans l'industrie productrice de pesticides. Certaines ont fourni des éléments sur une possible sensibilité génétique individuelle prédisposant aux effets des pesticides.

Il existe un tableau pour les maladies professionnelles liées à l'emploi d'arsenic et de ses composés. Les autres facteurs de risque professionnels de cancer de la vessie ouvrant droit à une réparation au titre des tableaux de maladies professionnelles en France sont: l'exposition à certaines amines aromatiques (tableau de maladie professionnelle 15ter du régime général) et les travaux comportant l'emploi de goudrons, huiles et brais de houille, et les suies de combustion du charbon contenant notamment des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques ou HAPs

(voir Glossaire page 57, tableaux maladie professionnelle 16 bis du régime général et 35 bis du régime agricole).

POUR EN SAVOIR PLUS :

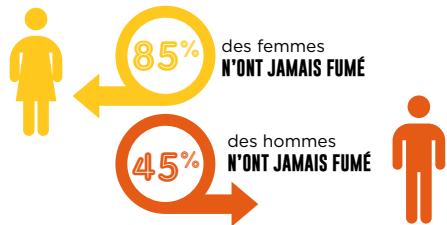
-  **Publication scientifique issue des données d'AGRICAN** (en anglais) : Boulanger M et al. *Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRiculture and CANcer cohort*. Int Arch Occup Environ Health; 90(2):169-178.
-  **Données sur la place des cancers de la vessie en France** (en français sur le site internet de l'Institut National du Cancer (INCA) : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-points-cles> (accès en avril 2020)

TABAGISME

En population générale française, le tabagisme est connu grâce notamment au Baromètre santé qui porte sur un échantillon représentatif des français âgés de 12 à 75 ans.

- » Parmi ceux-ci en 2005 :
 - 49%** des françaises et
 - 37%** des français n'ont jamais fumé.

» Dans AGRICAN à l'inclusion (2005 à 2007) :



AFFECTIONS PROVOQUÉES PAR L'ARSENIC ET SES COMPOSÉS MINÉRAUX

Date de création : Décret du 17 juin 1955
Dernière mise à jour : Décret du 22 août 2008

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
CANCER DES VOIES URINAIRES	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne. Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.

Analyses internes à la cohorte Agrican

TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

QU'EST-CE QU'UNE TUMEUR DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ?

Une tumeur du système nerveux central correspond au développement anormal de certaines cellules (bénignes ou malignes) dans la boîte crânienne (au niveau du cerveau, du tronc cérébral ou du cervelet) ou au niveau de la moelle épinière. Il en existe plusieurs types en fonction des cellules concernées, dont les principaux sont les gliomes (aux dépens des cellules gliales qui soutiennent les neurones) et les méningiomes (à partir des méninges, qui sont les membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière).

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DES TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET QUELS SONT LEURS FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

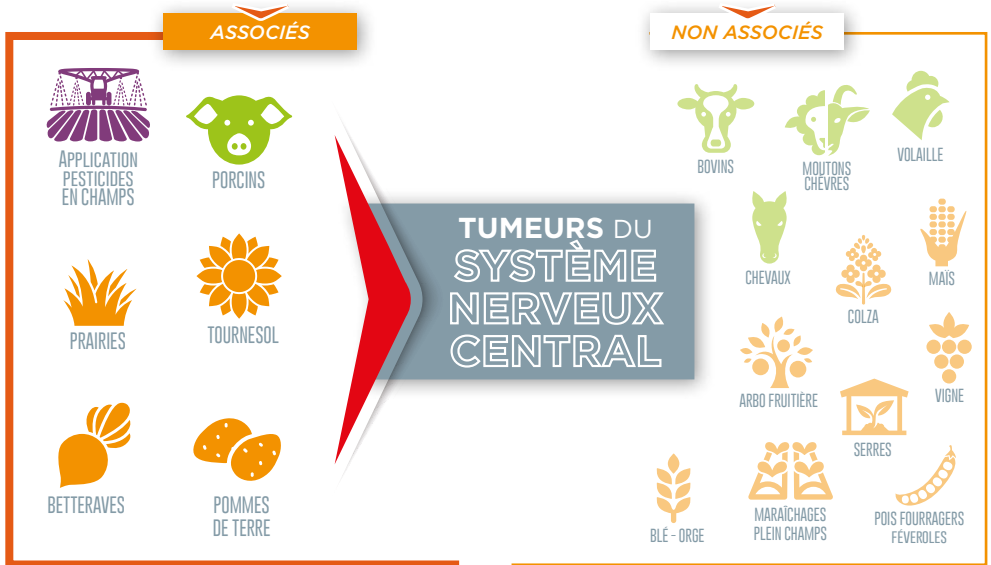
Les tumeurs du système nerveux central sont des maladies rares touchant chaque année en France environ 20 personnes sur 100 000 soit environ 2 600 chez les hommes et 1 800 chez les femmes en 2018. La prise en charge de ces tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes dépend de leur type, de leur localisation et de leur taille. Une augmentation de la fréquence des tumeurs du système nerveux central a été observée dans de nombreux pays au cours des dernières décennies, en partie expliquée par le vieillissement de la population et les progrès de l'imagerie diagnostique. Ces facteurs ne permettent cependant pas d'expliquer à eux seuls, l'augmentation du nombre de cas observée dans toutes les tranches d'âge. En plus

du vieillissement, le sexe est également considéré comme un facteur de risque (les gliomes sont plus fréquents chez les hommes et les méningiomes plus fréquents chez les femmes), tout comme certains syndromes génétiques héréditaires rares.



TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...



QU'APPORTE AGRICAN DANS LA CONNAISSANCE DE CES MALADIES ?

Lien avec l'usage de pesticides par secteur de production

Entre l'inclusion dans la cohorte et la fin d'année 2015, près de 240 tumeurs du système nerveux central sont survenues parmi les participants de la cohorte AGRICAN (146 chez les hommes et 97 chez les femmes). Aucun excès n'a été détecté à ce stade du suivi au sein de la cohorte comparativement à la population générale (voir page 22).

Les analyses ont permis de montrer une association entre les tumeurs du système nerveux central et le travail au contact des porcs ou de certaines cultures, telles que le tournesol, les betteraves et les pommes de terre pour les méningiomes et les prairies pour les gliomes. Elles ont également mis en évidence que les utilisateurs de

pesticides avaient en moyenne deux fois plus de risque de développer une tumeur du système nerveux central que les autres participants de la cohorte.

Lien avec des molécules pesticides particulières

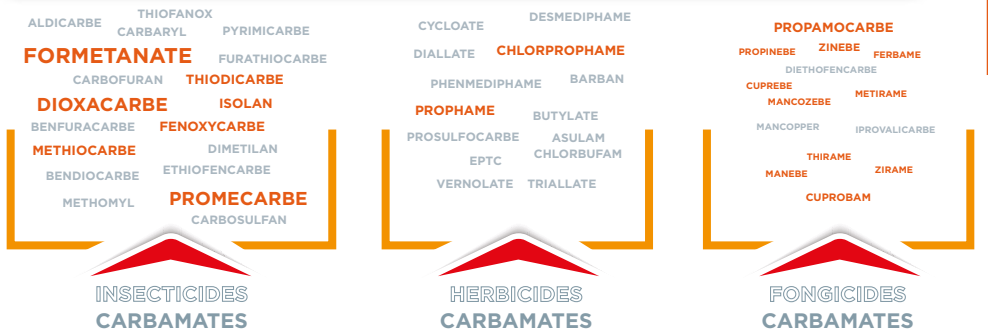
Sur la base de différents arguments scientifiques (résultats d'autres études chez l'homme et d'expériences chez l'animal, caractéristiques chimiques et toxicologiques des molécules, capacité à traverser les membranes biologiques,...) nous avons décidé de nous intéresser en priorité aux pesticides appartenant au groupe des carbamates, qu'il s'agisse d'insecticides, d'herbicides (carbamates et thiocarbamates) ou de fongicides (carbamates et dithiocarbamates).

À partir des années 1960, une vingtaine d'insecticides, quatorze herbicides et seize fongicides carbamates ont été autorisés dans la plupart des secteurs agricoles, soit plusieurs centaines de produits commerciaux au total.

- Le principal représentant des insecticides carbamates, le carbaryl (notamment contenu dans le SEVIN® et au total dans plus de 100 produits commerciaux) a été utilisé en France à partir de 1961. Depuis le début des années 2000, le carbaryl, le fenoxycarbe, le pirimicarbe et le thiodicarbe ont été classés "cancérogènes" probables pour l'Homme par des experts internationaux (pour différents organes mais pas pour le cerveau). Aujourd'hui, beaucoup de carbamates insecticides ont été retirés du marché, principalement en raison de leur toxicité environnementale, mais certains sont toujours autorisés, dont le pirimicarbe et le fenoxycarbe.
- Les herbicides carbamates sont également sur le marché depuis plus de 50 ans, et 5 d'entre eux sont encore autorisés. Ils sont notamment utilisés pour agir de manière sélective sur les graminées, et certains d'entre eux ont été employés comme anti-germinatifs sur les pommes de terre (prophame et chlorprophame). A partir de la fin des années 80, des herbicides carbamates ont été introduits comme désherbants sélectifs, principalement en vignes et cultures légumières.
- Parmi les fongicides, les dithiocarbamates sont les plus anciens et les plus nombreux, et la plupart sont encore autorisés. Quatre d'entre eux ont été présents dans plus de 1000 spécialités commerciales différentes depuis les années 60 (mancozèbe, manèbe, zinèbe et thirame). Les dithiocarbamates ont été employés pour lutter contre de nombreuses maladies des cultures en particulier en vignes, arboriculture et sur pommes de terre, ainsi que pour le traitement des semences.



ASSOCIATIONS ENTRE LES PESTICIDES DE LA FAMILLE DES CARBAMATES ET LES GLIOMES

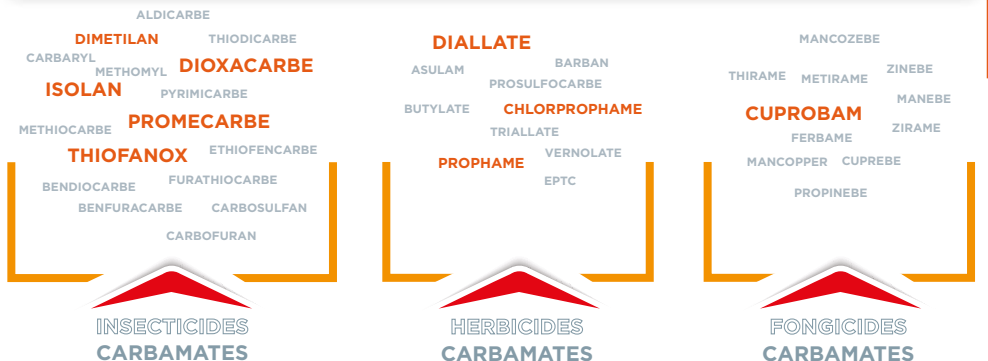


Les analyses ont mis en évidence des excès de tumeurs du système nerveux central en lien avec l'utilisation de ces pesticides. Les associations retrouvées avec les gliomes sont représentées sur la **figure ci-dessus**. L'exposition aux insecticides formetanate, dioxacarbe et promecarbe multipliait le risque par 3 ou 4, le risque était de l'ordre de 2 pour l'isolan, le fenoxycarbe, le thiodicarbe et le methiocarbe. Le risque de gliomes était également doublé chez les personnes exposées aux herbicides chlorprophame et propame. Enfin, un excès de gliomes était observé chez les personnes exposées aux fongicides carbamates : triplement de risque pour le

propamocarbe et un doublement pour la plupart des dithiocarbamates.

La **figure ci-dessous** représente les associations observées entre les méningiomes et les pesticides de la famille des carbamates. Les expositions aux insecticides isolan, thiofanox, dioxacarbe et promecarbe sont associées à un triplement de risque, et un doublement de risque est observé avec le dimétilan. Les herbicides diallate, propame et chlorprophame sont également associés à des élévations de risque de méningiome. Parmi les fongicides, seul le dithiocarbamate cuprobame est fortement et significativement associé (triplement de risque).

ASSOCIATIONS ENTRE LES PESTICIDES DE LA FAMILLE DES CARBAMATES ET LES MÉNINGIOMES



CES RÉSULTATS SONT-ILS EN COHÉRENCE AVEC D'AUTRES ÉTUDES ?

Le rôle des pesticides dans la survenue de tumeurs du système nerveux central a été analysé à ce jour dans une vingtaine d'études épidémiologiques dans le monde. Comme dans la cohorte AGRICAN, ces études ont le plus souvent conclu à des associations, même si les méthodes et les résultats peuvent varier entre les études. Il reste difficile de distinguer le type de tumeur, ou les molécules qui pourraient jouer un rôle dans leur survenue. C'est pourquoi, sur la base de l'ensemble de ces données, l'expertise collective de l'INSERM avait conclu en 2013 à un niveau de preuve limité entre l'exposition aux pesticides et la survenue des tumeurs du système nerveux central.

L'étude AGRICAN apporte des éléments nouveaux, en suggérant le rôle de pesticides utilisés sur certaines cultures (pommes de terre, tournesol et betteraves). De plus, l'étude des insecticides, herbicides et fongicides carbamates a montré des liens avec des molécules spécifiques. Ces éléments, obtenus dans AGRICAN, fournissent des

éléments scientifiques de preuve en faveur du rôle de pesticides dans la survenue des tumeurs du système nerveux central.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- D** **Publications scientifiques issues des données d'AGRICAN** (en anglais) :
 Piel C et al. [Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN](#). Environ Int. 2019 Sep;130:104876.

Piel C et al. [Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN](#). Int J Epidemiol. 2019 Apr 1;48(2):512-526.

Piel C et al. [Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN](#). Int J Cancer. 2017 Nov 1;141(9):1771-1782.
- D** **Données sur la place des tumeurs du système nerveux central en France** (en français sur le site internet de l'Institut National du Cancer (INCA) : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Points-cles> (accès en avril 2020)



Analyses internes à la cohorte Agrican

SARCOMES

QU'EST-CE QU'UN SARCOME ?

Les sarcomes sont des tumeurs rares qui peuvent se développer à partir des os mais plus souvent aux dépens des tissus mous et des viscères, c'est-à-dire des tissus de soutien de l'organisme : les tissus adipeux, les tissus fibreux (tendons et ligaments), les muscles, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ou encore de la paroi de certains viscères, comme la paroi du tube digestif. Il existe plus de 50 sous-types de sarcomes, se présentant différemment sur le plan clinique et évolutif.

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DES SARCOMES ET QUELS SONT LEURS FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

Les sarcomes malins représentent moins de 1 % de tous les cancers chez les adultes. En 2018, le réseau des registres français FRANCIM estimait à un peu plus de 5000 cas le nombre de sarcomes malins survenant chaque année en France, répartis également entre hommes et femmes, soit une incidence de l'ordre de 5 nouveaux cas par an et pour 100000 habitants.

On connaît mal les facteurs de risque de ces tumeurs en dehors de l'âge car ce sont des cancers rares et peu étudiés. Des prédispositions génétiques ont été mises en évidence dans quelques syndromes rares. Le rôle de certaines maladies du système immunitaire a également été décrit. Des expositions environnementales ou professionnelles sont également suspectées, telles que les rayonnements ionisants, les dioxines, le chlorure de vinyle, l'arsenic, ou encore les pesticides.

QU'APPORTE AGRICAN DANS LA CONNAISSANCE DE CES MALADIES ?

Compte tenu de la rareté de la maladie, seulement 230 cas de sarcomes ont été identifiés au sein de la cohorte entre le recrutement et la fin de l'année 2015 (136 chez les hommes et 89 chez les femmes). Aucun excès n'a été détecté à ce stade du suivi au sein de la cohorte comparativement à la population générale (voir page 22).

Au sein de la cohorte, nous avons mené des analyses sur les cas survenus jusqu'à la fin de 2015 afin d'étudier leur lien avec des expositions professionnelles spécifiques. Les éleveurs présentaient un risque augmenté de sarcome et notamment les éleveurs de **bovins**. Cela était plus net pour les petites durées d'élevage (<10 ans) avec plus de 50 bovins allant jusqu'à un **triplement du risque** de développer un sarcome plus particulièrement pour les éleveurs impliqués dans le **soin** aux bovins ou dans la **désinfection** des **bâtiments d'élevage**. Les éleveurs de **volaille** avaient également un risque augmenté de sarcomes alors que les éleveurs de **moutons ou/et chèvres** avaient un risque diminué. Avoir mené des **cultures sous serre** sur une surface de plus de 3000m² était associé à un quadruplement du risque de sarcome. Pour les **légumes plein champ**, un doublement de risque était observé si la surface de la culture dépassait 5 ha, et le risque était plus marqué pour les sarcomes de type fibreux ou myomateux. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre les sarcomes et l'utilisation de pesticides sur les cultures ou sur les animaux. Cependant, compte tenu du nombre limité de cas à ce stade de la cohorte, il n'a pas été possible de mener des analyses pour des familles spécifiques de pesticides ou pour des matières actives.

SARCOMES

À CE STADE, LES ANALYSES MONTRENT DES ÉLEVAGES ET CULTURES...

CES RÉSULTATS SONT-ILS EN
COHÉRENCE AVEC D'AUTRES
ÉTUDES ?

A ce stade des analyses, nous ne trouvons pas d'excès de sarcomes par rapport à la population générale. Ceci est concordant avec des données issues des pays scandinaves mais très peu de données sont disponibles sur ces cancers notamment du fait de leur rareté. Au niveau international, une vingtaine d'études ont porté sur les sarcomes en lien avec des expositions agricoles et l'essentiel de ces études concernaient des analyses sur le lien avec des pesticides spécifiques : les herbicides phénoxy (2,4,5 T ; 2,4 D) et les chlorophénols. Cet intérêt particulier pour ces pesticides s'expliquait par des risques augmentés retrouvés chez des utilisateurs dans plusieurs études conduites principalement en Suède. En

analysant les activités et tâches agricoles au sein d'AGRICAN, certaines se sont néanmoins révélées être des facteurs d'augmentation de risque. C'est le cas de certains élevages et notamment de la désinfection des bâtiments en élevages de bovins. Ce lien avec des élevages avait été quelquefois montré et notamment avec l'usage d'insecticides sur animaux (volaille et moutons) ce que nous ne retrouvons pas dans nos analyses. Par ailleurs, nous avons observé un lien assez fort avec les cultures sous serres par exemple, ou les cultures légumières de plein champ. Ce sont des activités avec une forte exposition aux pesticides ce qui pourrait être une des explications de cette augmentation de risque.

L'étude AGRICAN apporte des éléments nouveaux notamment sur le risque associé à l'élevage de bovins, aux cultures de légumes et aux cultures sous serres, qui pourront être complétés lorsque la cohorte comportera un nombre plus élevé de cas de sarcomes.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- Publication scientifique issue des données d'AGRICAN (en anglais) :**
Renier M et al. Agricultural Exposure and risk of sarcomas in the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort.
Soumise pour publication.
- Sur la maladie et sa prise en charge :**
voir le site de la Société Canadienne du Cancer <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/soft-tissue-sarcoma/?region=sk>
(accès en avril 2020)
ou site français d'associations de patients :
<http://www.infosarcomes.org/>
(accès en juin 2020)



Analyses internes à la cohorte Agrican

MALADIE DE PARKINSON

QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La maladie de Parkinson est une maladie **neurodégénérative** caractérisée par la destruction de cellules d'une zone spécifique du cerveau (appelées neurones à dopamine) qui jouent un rôle majeur notamment dans le contrôle des mouvements. Les symptômes caractéristiques de cette maladie (**rigidité excessive des muscles, lenteur des mouvements et tremblement au repos**) sont responsables d'une diminution de la qualité de vie des malades et d'un retentissement important sur l'activité professionnelle et les relations sociales.

QUELLE EST LA FRÉQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET QUELS SONT SES FACTEURS DE RISQUE CONNUS ?

En France, **aucun registre ne permet de documenter** la fréquence de cette maladie et **fournir des estimations fiables et représentatives de la population**, comme cela existe pour les cancers dans certains départements (voir bulletin n°2). On estime que cette maladie touche aujourd'hui en France près de **200 000 personnes**, et environ 25 000 nouveaux malades sont diagnostiqués chaque année. Les **facteurs de risque** de la maladie de Parkinson sont **mal connus** mais l'âge reste le principal facteur de risque. La destruction des neurones à dopamine serait favorisée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui interagissent entre eux. En ce qui concerne les facteurs environnementaux, le rôle de l'exposition aux **pesticides** est fortement suggéré, sans précision sur des molécules spécifiques. Pour rappel, depuis 2012, la maladie de

Parkinson peut être reconnue comme une **maladie professionnelle dans le régime agricole** en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides. Certaines personnes peuvent dans ce cadre bénéficier d'une réparation (voir encadré page 50). D'autres nuisances chimiques ont été évoquées comme facteurs de risque tels que des métaux, des solvants,...

QU'APPORTE AGRICAN À LA CONNAISSANCE DE CETTE MALADIE ?

Parmi les 150 000 participants de l'étude ayant répondu lors de l'inclusion dans la cohorte à la question "Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez une maladie de Parkinson?", **1732 personnes** (dont 58% d'hommes) ont répondu positivement à leur entrée dans l'étude en 2005. Le nombre de malades était plus élevé chez les hommes, chez les participants les plus âgés, et chez les personnes ayant travaillé sur une exploitation agricole.

Lien avec l'usage de pesticides par secteur de production

Nous avons analysé les caractéristiques professionnelles des personnes malades et non malades. Ces analyses ont permis de montrer une fréquence plus élevée de malade chez les **éleveurs et les cultivateurs** (sauf pour les cultivateurs de tabac), en particulier chez les salariés agricoles. Ces analyses montraient également que les **utilisateurs de pesticides** avaient plus de risque de développer la maladie que les membres de la cohorte non utilisateurs de pesticides.

Lien avec des molécules pesticides particulières

Dans un deuxième temps, nous avons exploré le rôle de pesticides spécifiques qui ont été utilisés en France et associés à un risque accru de la maladie dans d'autres études épidémiologiques ou toxicologiques. Ainsi, à partir de la fin des années 1950, **11 dithiocarbamates** fongicides ont été autorisés dans la plupart des secteurs agricoles, dans de très nombreux produits commerciaux différents. Les principaux représentants, le mancozèbe et le manèbe (respectivement contenus par exemple dans le RHODAX® et dans le DITHANE®) ont été utilisés en France dès le début des **années 60**, notamment pour lutter contre le mildiou. Des dithiocarbamates ont également permis de traiter les **semences**. Aujourd'hui, les dithiocarbamates **restent couramment utilisés** en viticulture, en arboriculture fruitière, sur certaines céréales ou encore sur pommes de terre. La **roténone**, substance d'origine végétale, a été utilisée de très longue date (avant 1950) et jusqu'en 2009 comme insecticide pour lutter notamment contre les pucerons en vigne et en arboriculture, et sur le doryphore de la pomme de terre. Elle a été commercialisée dans près d'une centaine de produits différents, y compris pour le jardinage amateur. Le **paraquat** et le **diquat** sont deux herbicides de contact non sélectifs qui ont été largement utilisés dans de nombreuses cultures. Le diquat possède de plus des propriétés dessicantes qui ont conduit à des usages pour le défanage de la pomme de terre, l'épamprage chimique de la vigne, la dessiccation du pois,... Ces deux molécules ont chacune été commercialisées dans une vingtaine de spécialités dès les années 60, et parfois associées. Le paraquat a été retiré du marché en 2007 et le diquat en 2019.

En prenant en compte les expositions aux autres pesticides, nous avons mis en évidence une augmentation de risque de 40% de maladie de Parkinson en lien avec l'utilisation de **deux molécules dithiocarbamates (zinèbe et zirame)**. Pour les autres dithiocarbamates ainsi que pour la roténone, des élévations de risque étaient généralement observées, mais elles étaient moins marquées et/ou non statistiquement significatives lorsqu'on prenait en compte les expositions aux autres pesticides étudiés. Les expositions au diquat et au paraquat s'accompagnaient d'une élévation du risque, mais qui semblait s'expliquer par des co-expositions avec les autres molécules analysées.



**MALADIE DE PARKINSON PROVOQUÉE
PAR LES PESTICIDES**Date de création : Décret du 4 mai 2012
Dernière mise à jour : Décret du 10 septembre 2020

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
MALADIE DE PARKINSON confirmée par un examen effectué par un médecin spécialiste qualifié en neurologie	7 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : » 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.

**CES RÉSULTATS SONT-ILS EN
COHÉRENCE AVEC D'AUTRES
ÉTUDES ?**

Le rôle des pesticides dans la maladie de Parkinson a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques (plus d'une centaine) et toxicologiques. **Les scientifiques s'accordent sur une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez les personnes exposées aux pesticides, entre 50% et 100%**. Sur la base des données publiées, en lien avec des données toxicologiques, l'expertise collective de l'INSERM avait conclu en 2013 à un **niveau de présomption forte** entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'une maladie de Parkinson.

Aujourd'hui le rôle de pesticides spécifiques reste débattu. Certaines études ont suggéré l'existence d'un risque accru de maladie de Parkinson avec l'utilisation de la **roténone** (insecticide naturel), du **paraquat** (herbicide), d'insecticides **organochlorés**, et des fongicides **dithiocarbamates** en population humaine. **Les résultats d'AGRICAN sont en cohérence avec ces résultats**, et documentent les associations entre la maladie de Parkinson et 16 pesticides spécifiques (dithiocarbamates, roténone, paraquat et diquat).

POUR EN SAVOIR PLUS :

- » Publication scientifique issue des données d'AGRICAN (en anglais) : Pouchieu C et al Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol.* 2018 Feb 1;47(1):299-310.
- » Expertise collective INSERM Santé & Pesticides (en français sur le site internet de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante> (accès en avril 2020)

**Données sur la maladie de Parkinson :
Santé Publique France**

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson> (accès en juin 2020)

et Association France Parkinson :
<https://www.franceparkinson.fr/> (accès en juin 2020)

Analyses internes à la cohorte Agrican

PROJET DÉPARE

DÉterminants Professionnels Agricoles et leurs effets sur la Reproduction et le développement de l'Enfant

UN NOUVEAU PROJET AU SEIN DE LA COHORTE AGRICAN POUR ÉTUDIER LES TROUBLES DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

Plusieurs recherches ont déjà été menées sur le rôle des expositions professionnelles agricoles sur la reproduction humaine : **sur la capacité à concevoir des couples mais également sur le déroulement de la grossesse, sur l'état de santé du nouveau-né et sur son développement après la naissance.** Différents indicateurs de la santé reproductive ont pour cela été recueillis directement auprès de la population (par des questionnaires) ou obtenus à partir de bases médico-administratives. Ces indicateurs sont présentés dans la figure ci-dessous.

UN CONSTAT, UNE ÉTUDE

Afin d'apporter de nouvelles connaissances, notamment dans le contexte agricole français, plusieurs questionnaires dédiés spécifiquement au déroulement de la grossesse ont été envoyés aux membres de la cohorte AGRICAN. Ainsi, à partir d'août 2016, près de **1150 femmes de la cohorte AGRICAN** ayant eu une grossesse depuis 2005 ont reçu ces questionnaires. Au total, **76% ont accepté de répondre**, soit en nous renvoyant le questionnaire, soit en répondant à nos sollicitations par téléphone. Grâce à elles, de nombreuses informations ont été collectées, sur le déroulement de la grossesse et l'état de santé de l'enfant à la naissance mais également sur l'emploi exercé au moment de leur grossesse et sur les tâches réalisées. Ces questionnaires se sont concentrés principalement sur les activités professionnelles réalisées par les femmes. Les données ainsi recueillies permettront d'analyser le rôle de l'emploi agricole et des différentes activités agricoles sur la reproduction

TROUBLES DE LA REPRODUCTION ET PRINCIPAUX INDICATEURS DISPONIBLES



DES PREMIERS RÉSULTATS : LE DÉLAI NÉCESSAIRE À CONCEVOIR

Le **délai nécessaire à concevoir** est défini par le temps entre l'arrêt de la contraception et le début de la grossesse. Dans le cadre de l'étude DÉPARE, il a été calculé chez les femmes ayant volontairement arrêté leur contraception pour devenir enceinte et qui n'avaient pas bénéficié d'un traitement pour stimuler la grossesse.

Parmi les 615 femmes pour lesquelles ce délai a été calculé, la moitié rapportait un délai supérieur à 3 mois. **Un allongement de ce délai (donc une baisse de la fertilité)** a été observé en lien avec **l'âge de la mère au moment de la grossesse, le délai écoulé entre la grossesse et l'entretien, la consommation quotidienne d'alcool** avant le début de la grossesse, **l'absence de grossesse précédente** et un **âge tardif aux premières règles (après 14 ans)**.

En comparaison avec les femmes actives au cours des 3 mois précédant le début de la grossesse, une **augmentation du délai nécessaire à concevoir** était observée chez celles **ayant travaillé sur une exploitation agricole**. En effet, une diminution de 17% des chances d'être enceinte au cours d'un mois donné était observée et jusqu'à 28% lorsque l'analyse était restreinte aux familles où le père exerçait aussi une activité agricole. En plus de l'activité sur une exploitation agricole, le **travail de nuit** et **l'exposition à des vibrations** étaient également associés à une diminution de 34% et 38% des chances d'être enceinte un mois donné.

Ces résultats viennent compléter les rares études (moins de 10) conduites en milieu professionnel agricole sur ce sujet en Europe (Danemark, Hollande et Italie) et en Amérique du Nord mais aucune en France. Ces études ont montré des augmentations du délai nécessaire à concevoir en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides soit lors de l'application de pesticides soit lors de tâches de ré-entrée (voir Glossaire page 57), notamment dans des serres floricoles et en arboriculture. Une étude de cohorte-mère-enfant (voir Glossaire page 57) est conduite en Californie (Chamacos)

depuis la fin des années 1990 pour suivre des femmes travailleuses migrantes et leurs enfants. Cette étude a également montré une augmentation du délai nécessaire à concevoir.

D'AUTRES ANALYSES À VENIR

D'autres analyses sont en cours afin d'étudier le rôle des activités agricoles sur d'autres troubles de la reproduction (comme le risque de fausses couches, ou de malformations) ou encore sur la croissance du fœtus et le poids à la naissance.

VERS UN SUIVI DES ENFANTS NÉS DEPUIS 2005

Un projet de recherche débutera prochainement, en collaboration avec l'équipe de recherche conduisant la cohorte mère-enfant PELAGIE en Bretagne, afin d'étudier le rôle des expositions professionnelles agricoles pendant la grossesse sur les capacités cognitives des enfants âgés de 6 ans et plus. Des tests cognitifs seront proposés et passés par des psychologues auprès des familles ayant accepté de participer à cette étude.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- D **Publication scientifique issue des données d'AGRICAN** (en anglais) : **Pons R et al. Time to pregnancy among women enrolled in the French prospective cohort AGRICAN.**
Soumise pour publication.
- D **Expertise collective INSERM Santé & Pesticides** (en français sur le site internet de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/pesticides-effets-sur-sante> (**accès en avril 2020**)
- D **Cohorte mère-enfant en population générale en Bretagne PELAGIE :**
<http://www.pelagie-inserm.fr>
- D **Cohorte CHAMACOS** (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas) en milieu professionnel agricole en Californie : <https://cerch.berkeley.edu/research-programs/chamacos-study>

PERSPECTIVES AGRICAN



Dans cette dernière partie du bulletin, vous pourrez découvrir les principales perspectives des deux prochaines années. Elles porteront sur l'analyse des risques professionnels en agriculture pour des cancers - et d'autres maladies - qui n'ont pas encore été étudiés dans la cohorte. Des études sur le rôle de certains pesticides spécifiques dans la survenue de cancers seront réalisées. Enfin, des projets seront aussi menés sur des secteurs relevant du régime agricole et encore peu explorés. Au cours des deux années à venir, nous reviendrons aussi vers certains des membres de la cohorte pour collecter de nouvelles données par questionnaire mais également pour mettre en place le recueil de prélèvements biologiques. Vous trouverez également dans ces pages les sources de financement de la cohorte, qui soutiennent son fonctionnement mais aussi permettent à de jeunes chercheurs de réaliser leurs doctorats. Enfin, cette partie se termine par des informations sur l'organisation de la cohorte et les droits d'accès et de rectification des données pour les membres de la cohorte.

Perspectives pour les années 2021-2022

LES OBJECTIFS SUR CETTE PÉRIODE SERONT :

- 1 » Poursuivre le **suivi de l'état de santé** des membres de la cohorte ;
- 2 » Intégrer les données collectées grâce au **questionnaire principal de suivi** dans les bases de données afin de les prendre en compte pour certaines analyses ;
- 3 » Collecter de nouvelles données grâce à des **questionnaires spécifiques** à des secteurs agricoles particuliers auprès des membres actifs de la cohorte ;
- 4 » Continuer les **analyses internes** sur les cancers comme celles présentées (voir page 32 et suivantes). Elles porteront notamment sur l'analyse des déterminants professionnels de certains cancers non explorés dans la cohorte jusqu'à ce jour comme certains **cancers hématologiques** (différents lymphomes peu fréquents), les cancers du **pancréas**, les cancers **coliques** et du **rectum**, les cancers des **reins**, les cancers du **sein** et des **ovaires**,... Par ailleurs, des analyses seront poursuivies pour des cancers déjà étudiés (**prostate, vessie, poumons**) mais en se focalisant sur des nuisances plus spécifiques comme certains **insecticides** (**pyréthrinoïdes, organophosphorés et organochlorés**), **herbicides** (**urées, chloroacétanilides, glyphosate et phyto-hormones**), et **fongicides** (**triazoles, benzimidazoles, strobilurines et SDHI**), des endotoxines, des gaz d'échappement, avec l'aide pour les pesticides de la matrice **PESTIMAT** (voir page 16) mais aussi grâce aux données collectées dans le questionnaire principal de suivi ;
- 5 » Approcher l'**incidence** de maladies **respiratoires** et **neurodégénératives** grâce aux données du questionnaire de suivi et, grâce à l'obtention de nouvelles données de consommations de soins auprès des caisses MSA ;
- 6 » Poursuivre la nouvelle étude (**DÉPARE**) (voir page 51), par le **suivi du développement des enfants issus de ces grossesses**. Ce suivi va débuter en 2021 concernant les développements cognitif et pubertaire en collaboration étroite avec l'équipe de Cécile Chevrier de l'IRSET à Rennes ;
- 7 » S'intéresser à des secteurs professionnels dépendant au moins en partie de la MSA et peu étudiés en termes de santé notamment le secteur des **espaces verts**, vraisemblablement également le **secteur du bois** (des forêts aux scieries) et les **coopératives** ;
- 8 » Mettre en place une **biothèque ciblée** sur différents secteurs de production agricole afin de mieux documenter la **plausibilité biologique** des associations épidémiologiques détectées par les analyses internes et d'aider à identifier les déterminants de santé les plus importants. Pour ce faire, **différents prélèvements** (urines, sang, cheveux...) seront réalisés, associés à des questionnaires posés en face à face auprès de membres sélectionnés de la cohorte AGRICAN. **Deux secteurs de production seront ciblés dans un premier temps : maraîchage et serres** d'une part et **viticulture** d'autre part. A terme l'ensemble des secteurs de production seront concernés par cette biothèque ;
- 9 » Rendre la cohorte plus visible par la refonte intégrale du site internet (**www.agrican.fr**), et permettre ainsi une diffusion plus rapide de ses résultats auprès des participants.
- 10 » Aider la MSA à mettre en place des actions de prévention à travers un **comité technique de prévention**.

Financement de la cohorte AGRICAN

Le financement de cette étude comprend le fonctionnement de base de la cohorte, c'est-à-dire ce qui permet son maintien au fil des ans, qui inclut la récupération et le traitement des données de santé, et des analyses de base. D'autre part, des financements spécifiques permettent le recueil de données complémentaires auprès des membres de la cohorte et des analyses pour tester des hypothèses spécifiques, réalisées par des chercheurs, des doctorants ou d'autres étudiants (masters notamment).

Sur la période 2015-2019, la MSA, la Ligue Nationale de Lutte contre le Cancer, l'ANSES au travers de la PhytoPharmacoVigilance,

l'Office Français pour la Biodiversité au titre du plan Ecophyto, l'Institut National de Médecine Agricole et nos tutelles: le Centre François Baclesse, les Universités de Bordeaux et de Caen, ainsi que l'INSERM ont contribué à la réalisation des travaux de recherche au sein de la cohorte AGRICAN.

Sur la période 2020-2022, le fonctionnement de base de la cohorte sera financé pour 41% par le Centre François Baclesse, pour 39% par la CCMSA et pour 20% par les Universités de Caen et Bordeaux. Le coût du fonctionnement de base de la cohorte par membre de la cohorte suivi et par année est d'environ 3€.

4 doctorats d'université ont été soutenus

et les thèses (en français) sont accessibles sur demande :



Clémentine Lemarchand :
Facteurs de risque de cancers hormono-dépendants en population agricole au sein de la cohorte AGRiculture & CANcer, soutenue à l'Université

de Caen-Normandie le 16 décembre 2015 et financée par la Ligue Nationale de Lutte contre le Cancer sur la période 2013-2015 (principaux résultats présentés en page 22 sur la comparaison avec la population générale et page 28 sur le cancer de la prostate).



Clément Piel : Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides, soutenue à

l'Université de Bordeaux le 26 novembre 2018 et financée par une bourse de l'école doctorale Sociétés, politique, santé publique de l'Université de Bordeaux sur la période 2016-2018 (principaux résultats présentés en page 40 sur les tumeurs du système nerveux central).



Romain Pons : Etude sur les déterminants professionnels agricoles et leurs effets sur la reproduction et le développement de l'enfant,

soutenue à l'Université de Caen-Normandie le 19 décembre 2018 et financée par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, le plan Ecophyto et le Centre François Baclesse sur la période 2014-2018 (principaux résultats présentés en page 51 sur le projet DÉPARE).



Mathilde Boulanger : Etude des déterminants de l'exposition aux nuisances agricoles et leurs effets sur le cancer du poumon,

soutenue à l'Université de Caen-Normandie le 3 juin 2019 et financée par le CHU de Caen, l'Institut National de Médecine Agricole et le Centre François Baclesse sur la période 2014-2019 (principaux résultats présentés sur les cancers du poumon dans le bulletin n°2).

Sur cette même période 2020-2022, les analyses sur différents cancers et maladies incluant le développement des enfants seront notamment financés par le plan Ecophyto 2+, l'ANSES, la Ligue Contre le Cancer et nos tutelles.

Depuis 2015, nous avons choisi d'abandonner le financement même très partiel de cette étude et de notre unité à Caen par l'Union des Industries de la Protection des Plantes afin d'éviter tout soupçon sur l'intégrité scientifique des résultats obtenus.

Actuellement, **5 doctorats d'Université sont en cours**



Amandine Busson : Rôle des expositions agricoles, en particulier de certains pesticides, sur la survenue de lymphomes non hodgkiniens par sous-type, soutenance prévue au premier semestre 2021 et financée par la Ligue Nationale de Lutte contre le Cancer sur la période 2017-2020 (principaux résultats présentés en page 31 sur les hémopathies malignes).



Marine Renier : Expositions professionnelles agricoles aux pesticides et risque de cancer de la prostate, du sein et de l'ovaire au sein de la cohorte AGRICAN, soutenance prévue au premier trimestre 2022 et financée par une bourse de l'école doctorale Normande, Biologie Intégrative, Santé, Environnement sur la période 2018-2021.



Poppy Evenden : Effets génotoxiques et épigénétiques des expositions professionnelles agricoles et lien avec le développement de cancers, soutenance prévue en fin 2022 et financée par une bourse de l'école doctorale Normande, Biologie Intégrative, Santé, Environnement sur la période 2019-2022.



Lucie De Graaf : Expositions aux pesticides et effets de santé chez les jardiniers et travailleurs des espaces verts, soutenance prévue en fin 2022 et financée par une bourse du parcours Doctoral National en Santé Travail de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique sur la période 2019-2022.



Romain Ould Ammar : Exposition professionnelle aux pesticides en milieu professionnel agricole et cancers de la prostate et du sein, lien avec l'utilisation professionnelle de deux familles d'insecticides (pyréthrinoides et organophosphorés), de deux familles d'herbicides (urées substituées et chloroacétanilides) et d'une famille de fongicides (triazoles) et financée par le plan Ecophyto 2+ sur la période 2020-2023.

Glossaire

CÉPIDC

Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès est un service de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) dont les missions sont la production des statistiques nationales sur les **causes médicales de décès**, la **diffusion** de ces statistiques, et la **conduite d'études et de recherches** sur les données de mortalité.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie est une **discipline scientifique** qui étudie la **fréquence**, la **répartition** et les **facteurs** influant sur la santé et les maladies des **populations**.

ÉTUDE DE COHORTE

Schéma d'étude classiquement utilisé en épidémiologie étiologique afin de **suivre l'état de santé** et les **expositions** d'un ensemble de personnes au cours du temps et d'étudier les **relations** entre l'**apparition de maladies** et certains **facteurs** (habitudes de vie, expositions professionnelles...).

ÉTUDE DE COHORTE MÈRE-ENFANTS

Il s'agit d'un cas particulier de cohorte où des **femmes enceintes** sont incluses plus ou moins tôt au cours de leur grossesse et sont **suivies** jusqu'au **terme de leur grossesse** puis les **enfants** sur plusieurs années.

ÉTUDE CAS-TÉMOINS

Schéma d'étude classiquement utilisé en épidémiologie étiologique afin de comparer dans une même population des **personnes atteintes d'une maladie** donnée ("les **cas**", par exemple des patients souffrant de cancers de la prostate) et des **personnes ne présentant pas cette maladie** ("les **témoins**", sans cancer de la prostate). Dans ces deux groupes, les **fréquences des expositions** - présentes ou passées - à des facteurs suspectés de jouer un rôle dans la maladie sont **comparées** à l'aide de tests statistiques. Le groupe des témoins est souvent choisi par les chercheurs comparable (ou "apparié") sur des facteurs connus comme associés à la maladie étudiée (par exemple l'âge ou le sexe).

FRANCIM

(FRANcise Cancer Incidence Mortalité) Association loi 1901 regroupant les **registres de cancers** français.

HAPs

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs) sont des molécules chimiques, **constituants naturels du charbon et du pétrole, et également produits lors de la combustion incomplète de matières organiques** telles que les carburants, le bois, le tabac. Ils sont présents dans l'air, l'eau ou l'alimentation.

INCIDENCE D'UNE MALADIE

Nombre de **nouvelles personnes atteintes** d'une maladie sur une **période** de temps donnée dans une **population** donnée (par exemple : 10 cas pour 100 000 habitants par an).

PRÉVALENCE D'UNE MALADIE OU D'UNE EXPOSITION

En épidémiologie, la **prévalence** est une mesure de la **fréquence de l'état de santé** d'une population à un instant donné (ex: prévalence de bronchite chronique) dans une population donnée. On utilise aussi le terme de prévalence pour désigner la **proportion de personnes concernées par une exposition** (ex: prévalence de tabagisme).

REGISTRE DE CANCERS

Dispositif mis en place pour réaliser un **recueil continu** et **exhaustif** de données intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une **population géographiquement** définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées (arrêté du 6 novembre 1995). Il s'agit le plus souvent d'une surveillance active, impliquant de contacter de manière répétée toutes les structures pouvant avoir connaissance de cas. Les registres ont pour objectif principal de connaître la fréquence des cancers, leur évolution et leur répartition géographique.

RÉ-ENTRÉE OU RENTRÉE

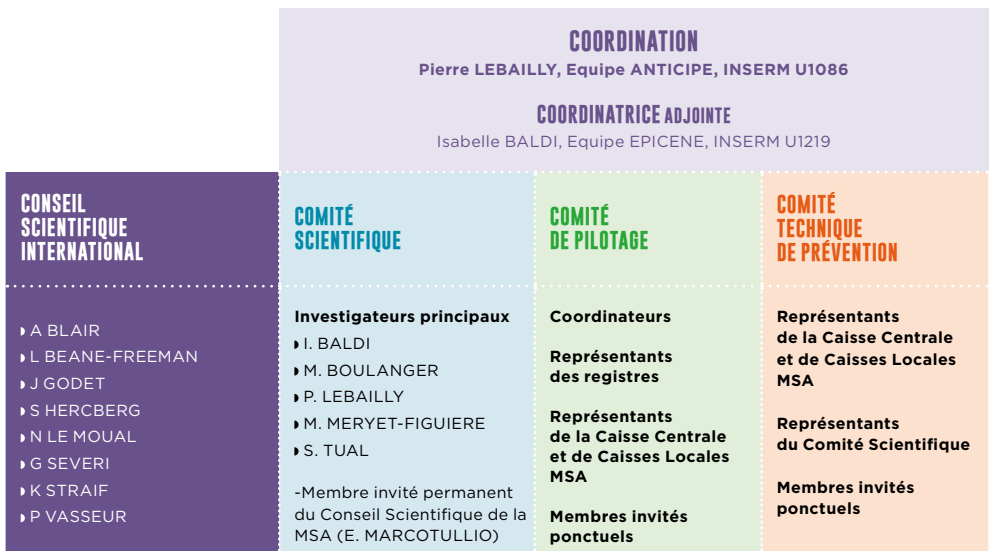
Situation de travail où une personne doit revenir dans des **parcelles ayant été traitées par des pesticides** afin d'y réaliser des tâches manuelles, comme les petites façons en vignes (palissage, ébourgeonnage, effeuillage, éclaircissage,...). Ces situations sont plus **fréquentes dans certains secteurs de production agricole** où des tâches doivent être réalisées sur les cultures tout au long de l'année comme le maraîchage, l'arboriculture fruitière ou la viticulture.

Organisation et fonctionnement de la cohorte AGRICAN

Comme le montre la figure ci-dessous, la cohorte AGRICAN est **coordonnée** par des chercheurs de **deux équipes de recherche** (ANTICIPE au Centre François Baclesse à Caen et l'équipe EPICENE à l'Université de Bordeaux). Plusieurs instances permettent de s'assurer de la qualité scientifique de la cohorte : un **Comité Scientifique** et un **Conseil Scientifique International** émettent des avis sur les choix stratégiques et les analyses. Le déroulement de la cohorte est de plus suivi par un **Comité de Pilotage** regroupant des chercheurs des deux unités de recherche, des médecins des caisses centrale et locales MSA des 11 départements couverts par la cohorte, ainsi que des membres des registres de cancers. Une nouvelle instance, le **Comité Technique de Prévention**, a été créé en 2020 afin d'aider à transformer les résultats obtenus en actions de prévention concrètes.

Tout nouveau projet ne portant pas sur les cancers ou proposé par une équipe de recherche autre que les deux équipes de recherche coordinatrices fait l'objet d'une évaluation par le comité scientifique, après avis éventuel du conseil scientifique international et avis consultatif du comité de pilotage. Si le projet reçoit un avis favorable, une convention est établie entre le Centre François Baclesse et la tutelle de l'équipe de recherche extérieure afin de préciser notamment les modalités de transfert des données et de leur destruction une fois le projet transmis. **Aucun nom ou donnée indirectement nominative des membres de la cohorte n'est transmis aux équipes de recherche externes ou à tout autre organisme.**

GOUVERNANCE DE LA COHORTE AGRICAN



Confidentialité et droit d'accès aux données

EN 2005, l'enquête AGRICAN a été approuvée par le Comité Consultatif pour le Traitement des Informations Relatives à la Santé (CCTIRS), en charge d'évaluer la pertinence des données recueillies par rapport à l'objectif de la recherche, et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), qui veille à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques.

Nous vous rappelons que les données recueillies lors des enquêtes sont traitées de façon strictement anonyme. Les réponses aux questions que nous vous posons sont strictement confidentielles. Elles ne font l'objet que d'analyses statistiques groupées, qui ne permettent en aucun cas d'identifier les personnes interrogées.

Les enquêteurs, qu'ils soient dans l'une ou l'autre des deux équipes de recherche (ANTICIPE et EPICENE) ou chez un prestataire extérieur, sont soumis au secret professionnel. Aucune possibilité n'existe, pour un tiers, de pouvoir associer l'identité d'une personne et les réponses qu'elle a données.

Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ("LIL") modifiée notamment par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, et au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ("RGPD"), vous disposez des droits suivants :

- » le droit de demander l'accès, la rectification ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche ;
- » le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical ;
- » le droit de vous opposer à une réutilisation secondaire de vos données et échantillons pour mener des recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé qui présentent un intérêt public dans le cadre des thématiques scientifiques portées par l'étude

AGRICAN. Vous pouvez prendre connaissance de la liste des analyses conduites au sein de l'étude AGRICAN en consultant le site internet dédié à cette étude www.agrican.fr ou en contactant le coordinateur de l'étude ou en appelant le numéro vert dédié.

- » le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de vos données. Sachez toutefois que les données utiles recueillies préalablement à l'exercice de votre droit d'opposition ou au retrait de votre consentement pourront continuer à être traitées de façon confidentielle pour ne pas compromettre la réalisation des objectifs de la recherche.

COMMENT EXERCER VOS DROITS ?

Vos droits s'exercent auprès des responsables de l'étude, par courrier postal, à l'adresse suivante :

Pierre Lebailly,
Étude Agrican
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris
14076 CAEN Cedex 05 - France

Par mail : agrican@baclesse.fr

Par téléphone :

N° Vert 0 800 779 834

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

En cas de difficultés pour exercer vos droits, vous pouvez également contacter la déléguée à la protection des données désignée par le Centre François Baclesse, par courriel (dpo@baclesse.unican-cer.fr) ou par voie postale (Déléguée à la protection des données, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris, 14076 Caen Cedex 05).

Vous pouvez contacter l'équipe Agrican

PAR TÉLÉPHONE :



APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

du lundi au vendredi, de 9h à 12h30 et de 13h30 à 17h

PAR COURRIER :

Pierre Lebailly,
Étude Agrican - Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris - 14076 CAEN Cedex 05

PAR MAIL :

agrican@baclesse.fr

POUR EN SAVOIR PLUS :

www.agrican.fr

Tutelles



Financiers extérieurs

