



Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides

Résultats de l'étude AGRICAN

Thèse en épidémiologie préparée par **Clément Piel**
Sous la direction d'**Isabelle Baldi**

Sur des financements du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (**contrat doctoral**)

Introduction (1/3) – AGRICAN, agriculture et cancer

• Présentation générale

Levêque-Morlais *et al.* 2015

- Principe : suivi de la population agricole française depuis 2005
- Objectif : étudier les liens entre expositions agricoles et cancers
- Participants : affiliés de la MSA* de 12 départements métropolitains
 - ✓ Hommes et femmes
 - ✓ Actifs et retraités
 - ✓ Exploitants et salariés agricoles
 - ✓ Secteurs connexes (jardiniers, forestiers, scieurs, employés de bureau dans organismes agricoles, ouvriers de coopératives)



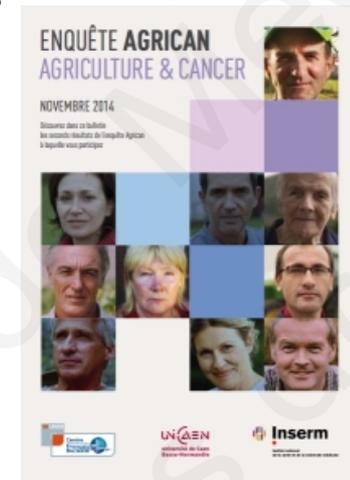
• Questionnaire d'inclusion

Envoyé au domicile des affiliés MSA (8 pages)

- 180 000 répondants inclus dans la cohorte

• Suivi indirect de l'état santé

- Croisement avec les registres de cancers
- Croisement avec le CépiDC* (causes des décès)



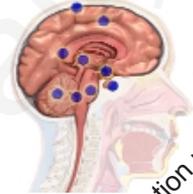
* MSA, mutualité sociale agricole, CépiDC, centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

Introduction (2/3) – Les tumeurs du SNC

• Présentation générale

Baldi *et al.* 2011

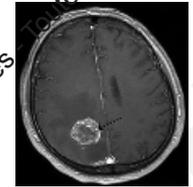
- Gliomes (40%) : tumeurs formées à partir des cellules gliales
- Méningiomes (33%) : tumeurs formées à partir des méninges



• Épidémiologie

Pouchieu *et al.* 2016

- Maladies rares dont l'incidence a augmenté ces dernières décennies
- 1^{er} rang de priorité parmi 25 cancers à étudier en lien avec l'environnement
- Registre des tumeurs du SNC* de la Gironde (depuis 1999)



• Causes environnementales

Monographies du CIRC*

- Cancérogène certain (groupe 1) : rayonnements ionisants (bombardements atomiques, ...)
- Cancérogène probable (groupe 2A) : composés N-nitrosés (alimentation, eau, tabac, ...)
- Cancérogène possible (groupe 2B) : champs électromagnétiques (portable, lignes HT*, ...)

*CIRC, centre international de recherche sur le cancer ; HT, haute tension.

Introduction (3/3) – L'hypothèse des pesticides

• Excès de tumeurs du SNC chez les agriculteurs

- Blair *et al.* 1985 Revue de littérature 75% des études montraient un excès
- Khuder *et al.* 1998 Méta-analyse 30% de risque supplémentaire

• Études cas témoins

- Provost *et al.* 2007 Excès de tumeurs du SNC chez les utilisateurs professionnels (OR=3.2)
- Samanic *et al.* 2008 Excès de méningiomes chez les femmes utilisant des pesticides (OR=2.4)
- Lee *et al.* 2005 Excès de gliomes chez les utilisateurs professionnels de 5 pesticides
(bufencarb, paraquat, metribuzin, chlorpyrifos, coumaphos)

• Études de cohortes agricoles

- Kristensen *et al.* 1996 CNAP* Pas d'association avec les achats de pesticides
- Lee *et al.* 2004 AHS* Excès de tumeurs du SNC avec le chlorpyrifos

* CNAP, *cancer in the Norwegian agricultural population*; AHS, *American health study*

Objectif général

Etudier, au sein de la cohorte AGRICAN, le rôle des expositions agricoles aux pesticides dans la survenue des principaux types histologiques de tumeurs du SNC :

✓ Approche 1: étude des activités et des tâches agricoles

✓ Approche 2 : étude de matières actives pesticides

Approche 1 – Objectif et publications

- **Objectif : étude des activités et des tâches agricoles**

- Etudier les associations entre l'incidence des tumeurs du SNC entre 2005 et 2013
- Et l'exposition des agriculteurs à un large panel de cultures, d'élevages et de tâches

- **Publications scientifiques**

- Article de recherche : Piel *et al.*, Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. International Journal of Cancer, 2017

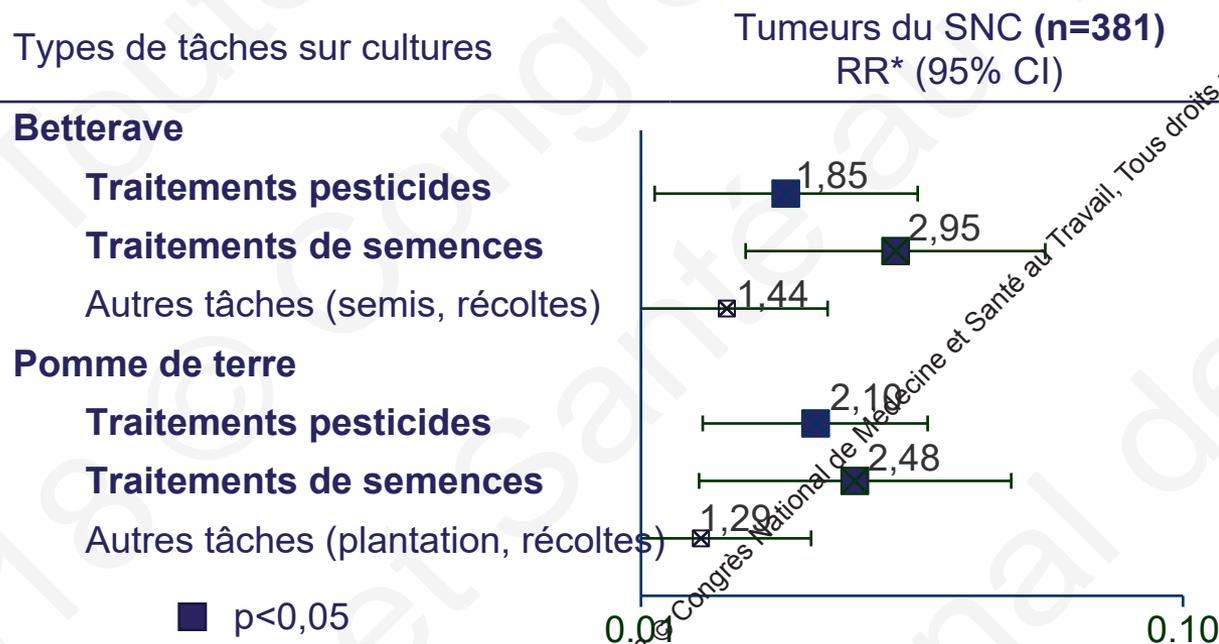
- **Communications :**

- EPICOH 2016 à Barcelone (orale)
- ADEREST 2018 à Angers (orale)
- ICOH 2018 à Dublin (affichée)

Approche 1 – Principaux résultats

• Première cohorte agricole sur les gliomes et les méningiomes

- Plusieurs augmentations de risque de tumeurs du SNC chez les agriculteurs
 - **Cultivateurs de pois** (RR=2,06), **de betteraves** (RR=1,72) et **de pommes de terre** (RR=1,47)
- Augmentations de risque plus fortes chez les **applicateurs de pesticides** (RR=1,82)
 - Principale hypothèse : **expositions aux pesticides**



*RR, rapports de risques (modèles de Cox sur l'âge ajustés sur le genre, la formation et le tabagisme)

Approche 2 – Objectif et étapes de travail

- Objectif : étude de matières actives pesticides

- Etapes de travail

1. Priorisation des matières actives (plausibilité biologique pour les tumeurs du SNC)
2. Développement de PESTIMAT (construction de la table des carbamates)
3. Analyses dans AGRICAN (en cours, article sur les carbamates insecticides soumis)

Approche 2 – Analyses dans AGRICAN (1/3)

• Introduction : les carbamates insecticides pourraient être impliqués dans l'excès de tumeurs du SNC observé en agriculture

- 4/20 classés cancérigènes probables par l'EPA (carbaryl, fenoxycarb, pirimicarb, thiodicarb)
- Les carbamates peuvent atteindre le SNC en cas d'intoxication (dépression respiratoire centrale)
- 7/20 induisent du stress oxydatif (carbaryl, carbofuran, carbosulfan, bendiocarb, methiocarb, ...)
- Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydatif (forte consommation en oxygène, ...)
- 2 études cas témoins américaines ont rapporté des associations non significatives avec les gliomes

Méthodes :

- Points communs avec l'approche 1 : population d'étude, identification des cas, modélisation statistique
- **Evaluation des expositions** : sont considérés comme exposés les participants ayant déclaré **1)** avoir réalisé eux-mêmes les traitements pesticides, **2)** sur une culture ou un élevage donné, **3)** à une période où la molécule était utilisée sur cette culture d'après la matrice PESTIMAT

Approche 2 – Analyses dans AGRICAN (2/3)

- Principaux résultats : plusieurs augmentations de risque de tumeurs du SNC statistiquement significatives chez les utilisateurs de pesticides potentiellement exposés aux carbamates insecticides

- **Gliomes** : formetanate (RR=4,60), dioxacarb/promecarb (3,00), isolan (2,40), fenoxycarb (2,10)
- **Méningiomes** : thiofanox (RR=3,67), isolan (3,59), dioxacarb/promecarb (3,43)
- **Relations avec la durée** : methomyl (RR_{≥30ans}=3,59), carbaryl (2,03), dioxacarb/promecarb (2,19)

- Forces et limites discutées dans l'article

- **Forces** : schéma prospectif, prise en compte de l'âge, du genre, du niveau d'éducation et du tabagisme
- **Limites** : risque de surestimation des fréquences d'exposition (et associations)

Approche 2 – Analyses dans AGRICAN (3/3)

- Preuves supplémentaires pour des molécules déjà suspectées
 - **Carbaryl** (1961; 2008) : **tumeurs du SNC** et autres localisations (LNH, mélanome, ...)
 - **Fenoxycarb** (1985; >2017) : autres localisations (poumons)
 - **Thiodicarb** (1985; 2007) : autres localisations (foie, testicules)
 - Pas d'association pour le pirimicarb (1975; >2017) et le carbofuran (1972; 2008)
- **Nouvelles preuves (à confirmer dans d'autres études)**
 - Matières actives : **formetanate, dioxacarb, promecarb, isolan, thiofanox, methomyl**
 - Moins documentées dans la littérature mais importante à considérer
 - Principalement utilisées en arboriculture, viticulture et sur betteraves et pommes de terre
- **Perspectives : 3^e article sur l'étude des carbamates fongicides et herbicides... et soutenance de thèse prévue fin 2018**

BORDEAUX POPULATION HEALTH

Research
Center - U1219

EPICENE / Epidemiology
of cancer and environmental
exposures



Merci pour votre attention

BORDEAUX
POPULATION
HEALTH

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

ISTPED
Institut National de l'Épidémiologie et de Santé Publique

université
de BORDEAUX



Centre
Francois
Baclesse

UN PEU
DE CANCER
LA LIQUE

msa

santé
famille
retraite
services

Fondation
de France

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

FONDATION ARCE
POUR LA RECHERCHE
SUR LE CANCER

INMA
Institut National de Médecine et Santé au Travail

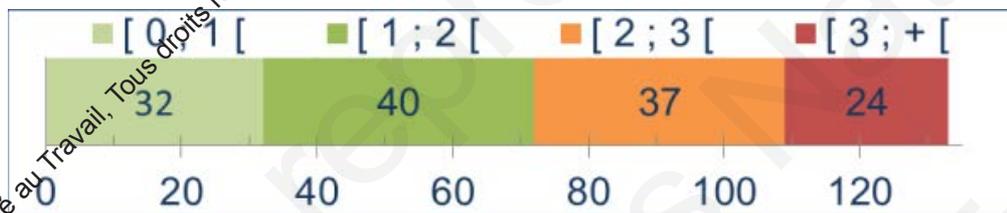
Réseau Français des Registres de Cancer
FRANCIM

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Présentation du score global de priorité

- Obtention d'un score global de priorité



- Utilisation du score

- Score maximal de 7,5 pour le Carbaryl (Carbamates), puis 6 avec deux OP* et le chlorothalonil
- 24 molécules (18%) obtiennent un score supérieur ou égal à 3
- Parmi elles, deux familles sont surreprésentées (carbamates et OP)

Classes	n
Insecticides	15
Herbicides	5
Fongicides	4

Familles	n
Carbamates	5
OP*	9
Divers	10

* OP, organophosphorés

Présentation de la matrice PESTIMAT

• Avancement de la matrice

Baldi *et al.* 2017

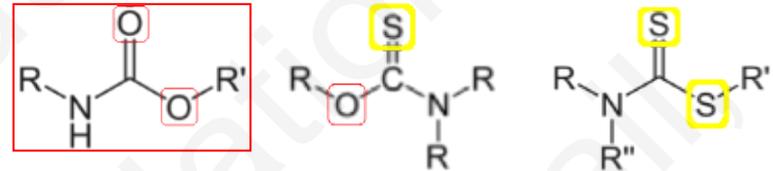
- Groupe de travail PESTIMAT : actuellement 11 personnes (Bordeaux et Caen)
- Version intermédiaire simplifiée déjà utilisée dans AGRICAN
- Contribution pendant la thèse : création de la table des carbamates

• Table des carbamates (version intermédiaire applicable)

Année	1950									1960									1970									1980											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8
CARBAMATES - Insecticides																																							
Carbaryl SEVIN	P																																						
	F	Doryphore, Noctuelles Terricoles (APPATS)																																					
	I	750 et 1200 g/ha									750 et 1200 g/ha (30000 g/ha contre noctuelles)									750 et 1200 g/ha (30000 g/ha contre noctuelles)																			
Carbofuran CURATER ; FURADAN	P																																						
	F	Pas d'utilisation																																					
	I																																						
Carbosulfan MARSHAL ; CARTEL	P																																						
	F	UNIQUEMENT EN TRAITEMENT DU SOL : Taupins																																					
	I																															1250 g/ha							
Dioxacarbe ELOCRON	P																																						
	F	Doryphore																																					
	I	600 g/ha																		600 g/ha																			
Vigne / Céréales (Blé, Orge) / Maïs / Arboriculture / Colza / Pomme de terre / Tournesols / Pois / Betterave																																							

Présentation de la famille des carbamates

• Famille des carbamates



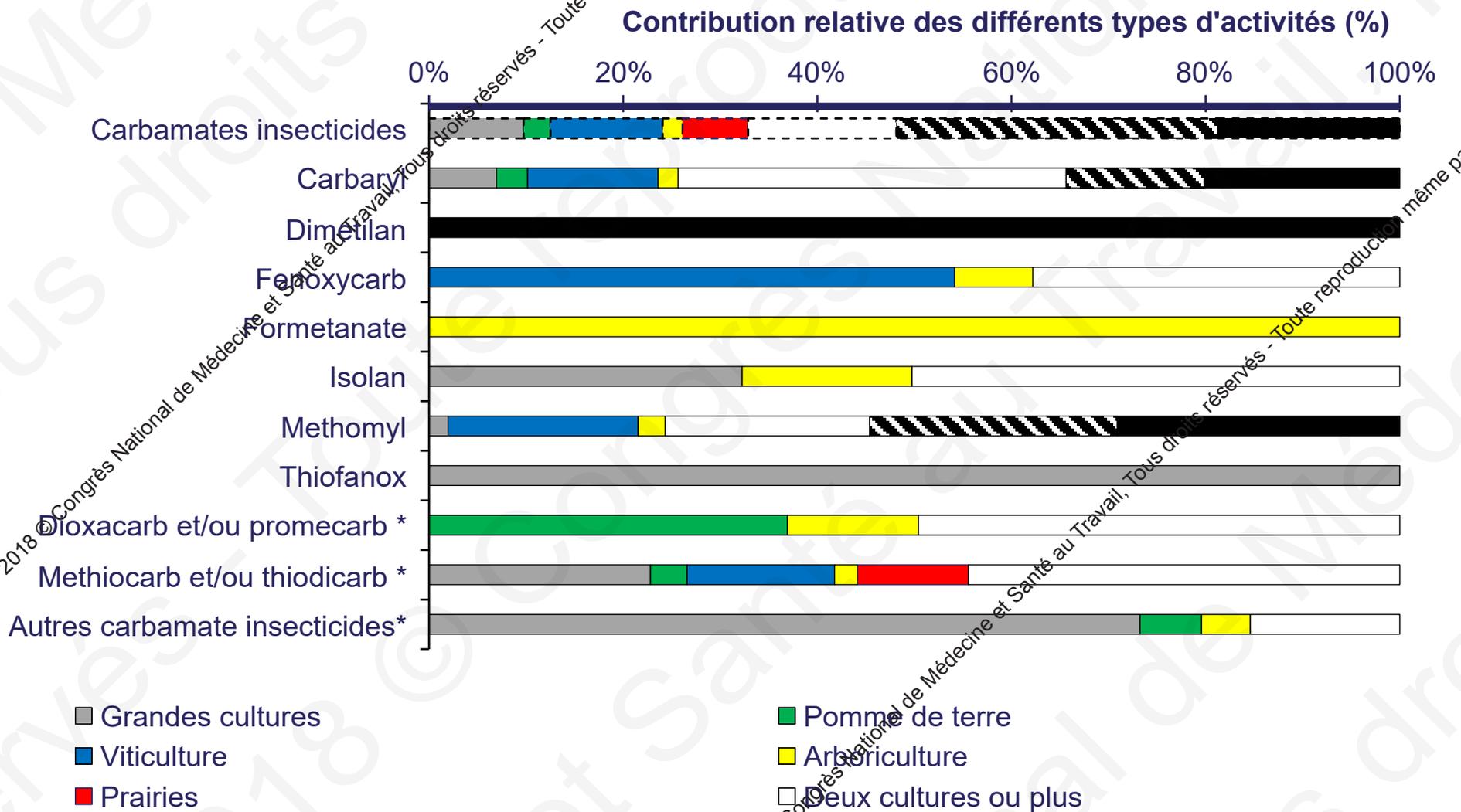
- 20 insecticides : Carbaryl (7,5), Fenoxycarbe (4), Pyrimicarbe (4), ...
- 16 herbicides (dont 11 thiocarbamates) : Triallate (2), Asulam (2), EPTC (1,5), ...
- 6 fongicides (+ 11 dithiocarbamates) : Benthiavalicarbe (2), Thiophanate-methyle (2), ...

• Caractéristiques générales

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

* AChE, acétylcholine estérase

Présentation des variables d'exposition



* Certains carbamates insecticides sont regroupés car les expositions sont fortement corrélées ($r > 0,80$)