





Recours aux produits phytosanitaires : Quelles incidences sur le terrain ? Quels dangers pour les opérateurs ?

Point de vue épidémiologique : Cancers

Rencontres APRIFEL - 24 novembre 2011

## Plan de la présentation

- -Contexte général
- -Littérature Cancers et Pesticides
- Conclusions/perspectives

## Eléments de contexte

#### Quelques constats généraux pour la France

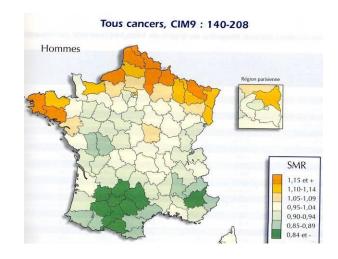
- -Les espérances de vie augmentent (à la naissance, à 60 ans...)

  Quid de l'espérance de vie en bonne santé ?!
- -Les cancers sont la première cause de décès Mais moins de risque de décès à âge égal...
- -Le nombre de cancers augmente (+100% entre 1980 & 2010)!
  50% pour des raisons démographiques
  Nombre d'habitants (+8 millions) et vieillissement (+ 8 ans)
  Autres causes :
  - « Dépistages »
  - Exposition à des facteurs de risque
- -Connaissance très partielle des déterminants des cancers Part des facteurs professionnels ?
- -Surveillance épidémiologique très perfectible (partielle, peu soutenue...)
- -Epidémiologie étiologique peu développée

#### Surveillance de l'état de santé des populations en France ?

#### « Exhaustive »:

- Certificats de décès (anonymisés) !
- Maladies à déclaration obligatoire ?!



Grandes causes de mortalité/morbidité ???

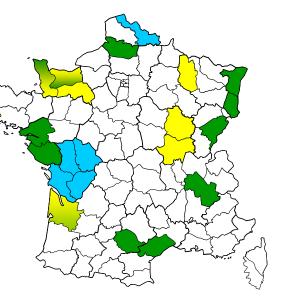
Surveillance partielle !!!

- Cancers (<20% contre 47% en Europe,

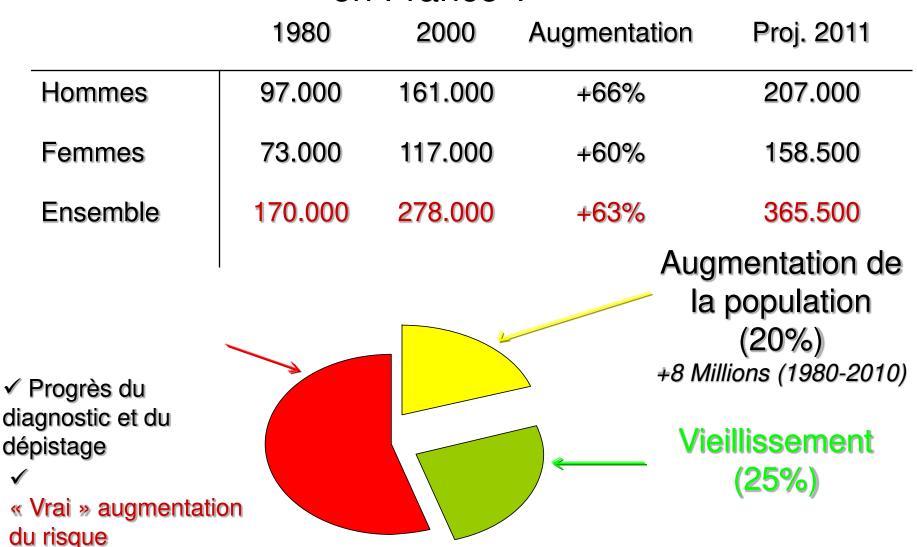
21% dans le Monde)

- Maladies cardiovasculaires (5%)

. . .

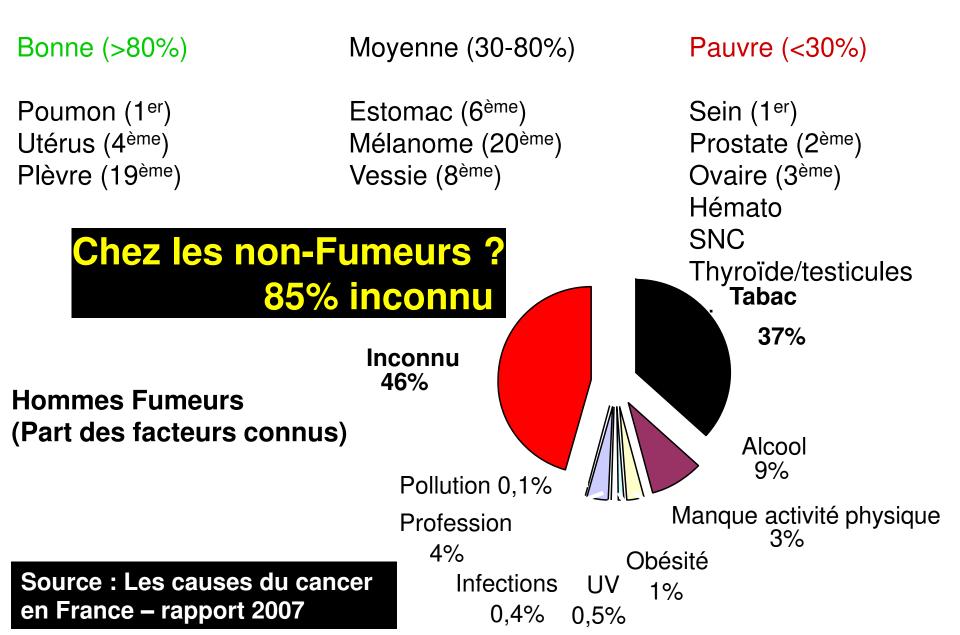


# L'augmentation du nombre de cas de cancers en France ?



Source: réseau FRANCIM

# -Etat des connaissances des facteurs de risque de cancers (CIRC / Expertise INSERM)



#### - Disparité en espérances de vie (statut professionnel)

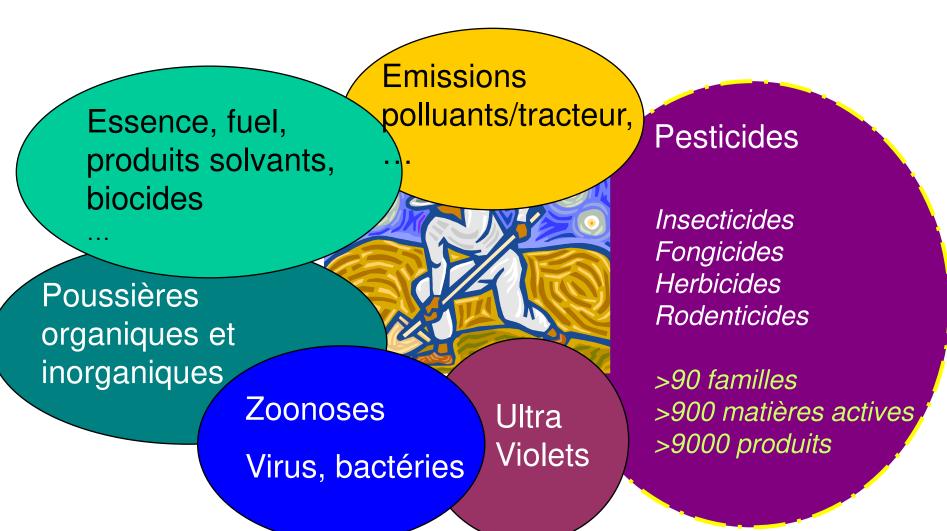
Tableau 26 • Espérances de vie des hommes : à 35 ans, par période et catégorie socioprofessionnelle (en années)

Hommes  1976-1984  1983-1991  1991-1999  -Tabagisme 3ème tri	41,5 43,5 46,0	40,5 41,5	40,5	39,5	07.0			
1983-1991 1991-1999 - -Tabagisme	43,5	,	40,5	39.5	07.0	1		
1991-1999 - -Tabagisme		41.5		00,0	37,0	35,5	27,5	38,0
-Tabagisme	46.0	1,-	41,5	41,0	38,5	37,5	27,5	39,0
•	40,0	43,0	43,5	43,0	40,0	39,0	28,5	41,0
<del>-</del> ••••	9%	12%			25%	35%	•	
-Alcool chr. (	(fe) 6%	4%	3%		3%	2%		
-Alcool chr. ( -CMR	(ho) 15%	15%	20%	, 0	11%	12-18	3%	
Poussières	0,3%	1%			0,4%	5,2%	%	
Amiante	0,2%	0,5%			0%	1,3%	<b>%</b>	
HAP	0,3%	0,8%			0%	1,0%	<b>%</b>	

Source . Etat Same en France (DREES 2009)

Lien agriculture - cancers ?

## Facteurs de risque « agricoles »



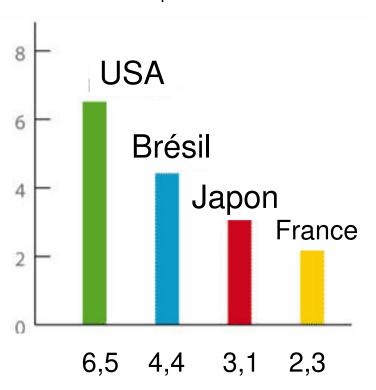
## Chiffre d'affaire "pesticides" (ECPA, UIPP)

En 2008:

Marché mondial: 40 Milliards de dollars (+33%/2005)

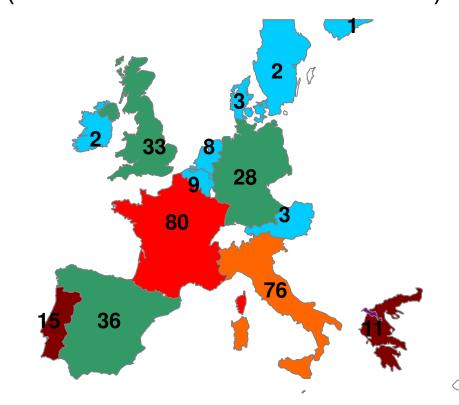
Europe de l'Ouest : 31%

En milliards de \$



DDT > 5.000 Tonnes/an

Quantité de pesticides en Europe (en milliers de tonnes en 2007)



## Bref historique recherche cancers-agriculture

```
Années 1960:
```

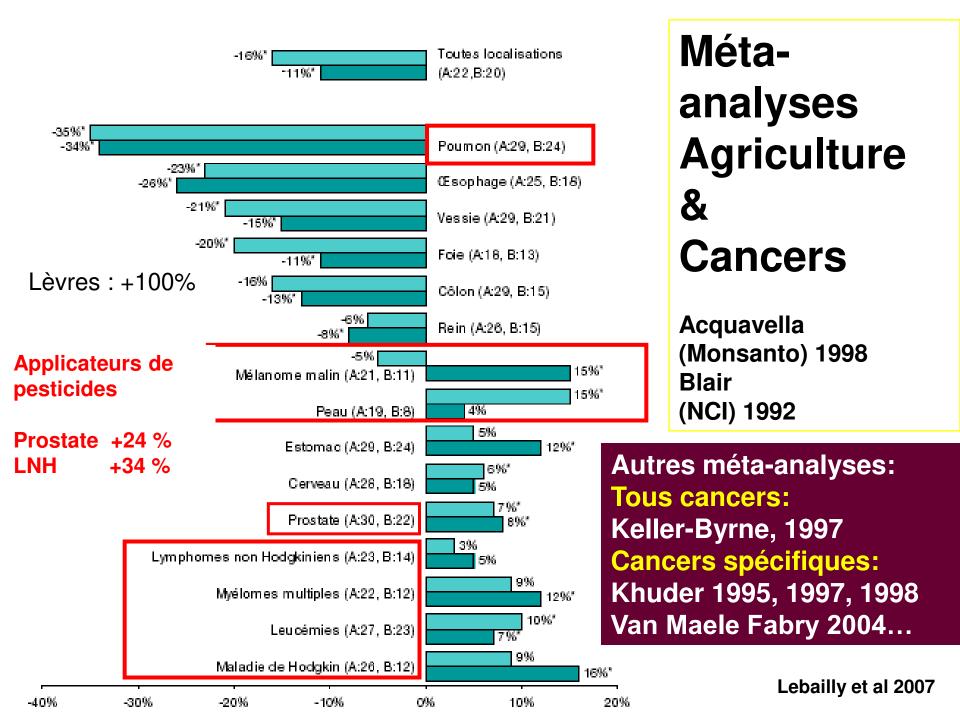
OCs dans graisse humaine (Abbott 1968) 20<sup>aine</sup> d'études (USA, UK, Inde, Israël...)

#### Fin des années 1960 :

- Fasal et al. : 1968 surmortalité leucémies/lymphomes Fin des années 1980 :

Réponse du NCI/NIH/EPA → Agricultural Health Study Données françaises sur Cancers et pesticides?

- Daurès et al.: 1991 (LNH) / Nisse et al.: 1991 (SMD)
- Viel et al.: 1993 (lymphomes) 1995 (vessie) 1998(SNC)
- Hours et al.: 1994 (vessie)
- Notre unité : 1994 (cohorte du calvados+biomarqueurs)
- Clavel et al.: 1994 (Tricho.) 2000 (lymphomes)
- Baldi et al.: 1998 (SNC)
- -Amboise et al. : (2005) ...



## Limites des études épidémiologiques

- -Etudes rétrospectives Cohortes historiques Etudes cas-témoins
- -Puissance statistique
- -Qualité des données d'exposition aux pesticides
- -Variété des pathologies concernées
- Voies d'amélioration?
- → Développement d'outils de mesure d'exposition
- → Cohortes prospectives de grande taille
- → Epidémiologie dite moléculaire

## Limites des études épidémiologiques

- -Etudes rétrospectives Cohortes historiques Etudes cas-témoins
- -Puissance statistique
- -Qualité des données d'exposition aux pesticides
- -Variété des pathologies concernées
- Voies d'amélioration?
- → Développement d'outils de mesure d'exposition
- → Cohortes prospectives de grande taille
- → Epidémiologie dite moléculaire

#### Agricultural Health Study (cf site web www.aghealth.org)



## Agricultural Health Study

Home Background FAQs Results Other Resources For Collaborators

Search:

GO

An important research project called the **Agricultural Health Study** is now underway. Over 89,000 individuals are participating in the project. This includes private and commercial pesticide applicators as well as the spouses of these applicators. Their cooperation is much appreciated and is essential to the success of the study. The study is sponsored by the National Institutes of Health (specifically the National Cancer Institute and the National Institute of Environmental Health Sciences) and the Environmental Protection Agency and is being carried out through the efforts of collaborators at the University of Iowa and Battelle Centers for Public Health Research and Evaluation. The goals are to investigate the effects of environmental, occupational, dietary, and genetic factors on the health of the agricultural population. This study will provide information that agricultural workers can use in making decisions about their health and the health of their families. For further information about the study, including study design, number of participants, numbers of cancer and mortality events observed, research topics, important findings, and publications, see the following links:

- Orientation Document
- Study Background
- Frequently Asked Questions
- ► Important Findings from the Study
- Publications
- Other resources (internet, telephone) for ag health information
- Information for Scientific Collaborators

Last updated: January, 2009.

Home | Background | FAQs | Results | Other Resources | For Collaborators accessibility



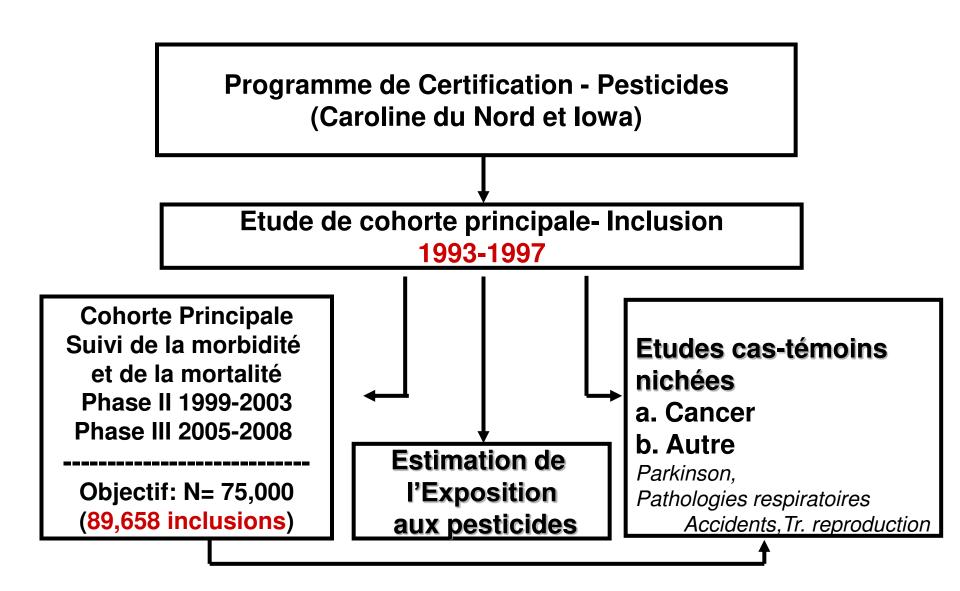




USA.gov

#### ~ 150 publications!

# Agricultural Health Study www.aghealth.org



#### Causes de décès au sein de l'Agricultural Health Study

Point en fin 2000 (Blair 2005) puis fin 2007 (Waggoner 2011)

	Agriculteurs	Conjoints
	SMR (effectifs)	SMR (effectifs)
	Fin 2000 / Fin 2007	Fin 2000 / Fin 2007
<b>Toutes causes</b>	0,50 (1.558) / 0,54 (4.675)	0,60 (1.112) / 0,52 (1.539)
Cardiovasculaires	s 0,50 (537) / 0,54 (1.376)	0,40 (82) / 0,47 (292)
Tous cancers	0,60 (514) / 0,61 (1.624)	0,70 (239) / 0,65 (665)
Poumons	0,40 (129) / 0,43 (417)	0,30 (29) / 0,38 (110)
Mélanomes	0,70 (13) / 0,76 (38)	0,40 (2) / 0,75 (10)
Sein		0,90 (54) / 0,80 (136)
Prostate	0,70 (48) / 0,81 (171)	
Ovaire	3,90 (4) / 1,61 (5)	0,70 (13) / 0,70 (45)
Thyroïde	1,80 (3) / 1,53 (8)	<b>(0)</b> / <b>(1)</b>
Cerveau	0,70 (19) / 0,76 (59)	1,10 (11) / 0,83 (25)

#### Incidence au sein de l'Agricultural Health Study (www.aghealth.org)

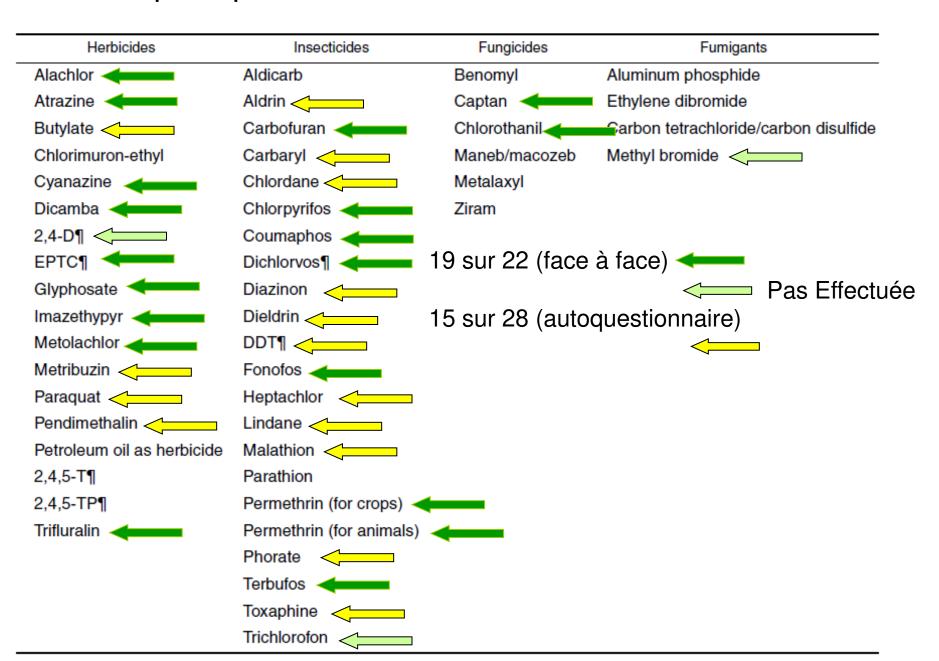
Conjoints

Point en fin 2002 (Alavanja 2005) puis fin 2006 (Koutros 2010)

**A**ariculteurs

	SIR (effectifs) Fin 2002 / Fin 2006	SIR (effectifs) Fin 2002 / Fin 2006
Tous cancers	0,88 (2.587) / 0,85 (4.316)	0,84 (1.112) / 0,82 (1.896)
Poumons	0,47 (266) / 0,48 (436)	0,41 (68) / 0,42 (133)
Mélanomes	0,95 (100) / 0,89 (173)	1,64 (67) / 1,17 (92)
Sein		0,99 (474) / 1,00 (770)
Prostate	1,26 (1.046) / 1,19 (1.719)	
Ovaire	<b>2,97</b> (8) / <b>2,45</b> (9)	0,55 (32) / 0,72 (58)
Testicules	1,05 (23) / 0,97 (32)	
Cerveau	0,80 (33) / 0,78 (51)	0,90 (15) / 0,94 (26)
LNH	1,02 (114) / 0,99 (195)	0,88 (42) / 0,99 (86)
MM	1,34 (43) / 1,20 (71)	1,13 (13) / 0,94 (21)

#### Principaux pesticides étudiés dans le cadre de l'AHS



#### Publications AHS Spécifiques à des pesticides : 27 publications Cancers associés + Publications / organes **Carbofuran (Bonner EHP 2005)** Poumons / Leuk / **Diazinon (Beane Freeman AJE 2005)** Mélanomes Malathion (Bonner AJE 2007) Toxaphène Colon Terbufos (Bonner CCC 2010) Colon **Coumaphos (Christensen EHP 2010) Metribuzin (Delancey AE 2009)** Aldicarbe Glyphosate (De Roos EHP 2005) Rectum

Poumons / Rectum / Pancréas Prostate

Captan (Greenburg CCC 2008) Colon

Pendimethalin (Hou Epidemio 2006) Trifluralin (Kang Env Res 2008) **Dichlorvos (Koutros CCC 2008) Colon proximal / Vessie** Imazethapyr (Koutros IJC 2009) **Vessie** 

Alachlor (Lee AJE 2004) Poumons / Rectum / Pancréas / Leuk / Brain

Chlorpyrifos (Lee JNCI 2004) **Butylate (Lynch Env Res 2009)** 

Cyanazine (Lynch EHP 2006) **Fonofos (Mahajan EHP 2006)** Phorate (Mahajan EHP 2006) Carbaryl (Mahajan IJC 2007)

Chlorothalonil (Mozzachio Env Res 2008) Paraguat (Park IJOEH 2009) OCs (Purdue IJC 2006)

Atrazine (Rusiecki JNCI 2004)

Dicamba (Samanic EHP 2006)

**EPTC (Van Bemmel EHP 2008)** 

Mélanomes /

MM Permethrin (Rusiecki EHP 2009) Metolachlor (Rusiecki IJC 2006)

**Poumons** Colon

Leuk. / prostate

Pancréas / Colon / Leuk.

Poumons (lindane) / Colon (Aldrine) / Rectum (Chordane) / Leuk / LNH

Toxaphène

Methyl bromide

#### Analyse cas-témoins nichée dans l'AHS

(N/Y/Y?)

#### n=240 cas incidents de cancers broncho-pulmonaires

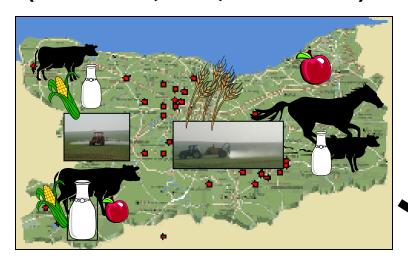
50 « analysés »	Pesticide by lifetime exposure days	No. of exposed cases	Odds ratio*	95% confidence interval
3 herbicides	Pendimethalin (herbicide; dinitroaniline)			
-Pendimethalin		00	4.0	Deferent
(N / N? / N?)	No exposure	62	1.0	Referent
-Métolachlor	<20.0	12	8.0	0.4, 1.4
(N / Y / Y?)	24.5–56.0	10	1.3	0.6, 2.5
-Dicamba	56.1–224.7	6	1.6	0.6, 3.8
-Dicamba (N / N / N?)	>224.7	4	3.5	1.1, 10.5
(IN / IN / IN : )	$p_{trend}$		0.005	
5 insecticides	Chlorpyrifos (insecticide; phosphorothioate)			
-Carbofuran	No exposure	104	1.0	Referent
(N? / N / N?)	<24.5	33	0.97	0.7, 1.4
-Chlorpyrifos	24.5–103.0	13	1.0	0.6, 1.9
(N / N / N)	103.1–116.0	12	1.7	0.9, 3.1
-Diazinon	>116.0	11	1.7	0.9, 3.3
(? / N? / N?)	$p_{trend}$		0.02	
-Dieldrine	A1 ' NAOD 1			' 1 000 4

Alavanja MCR et al. Am J Epidemiol 2004

## Etude de cohorte AGRIculture et CANcer

#### **Cohorte EPI95**

(Calvados, N~6,000 1995...)



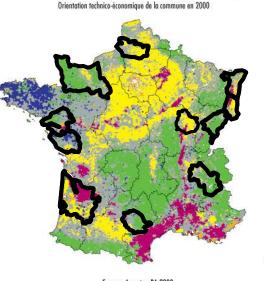
Cohorte AGRICAN (1+11 départements)

Actifs et retraités (~570.000) Toutes les activités agricoles

Une majorité de communes spécialisées dans l'élevage

### **Principales limites**

- Taille de la cohorte
- Pas toutes les activités agricoles
- Peu de salariés agricoles





### AGRiculture et CANcer

#### Population

- 11+1 départements disposant de registres de cancer;
- Affiliés MSA: en activité ou retraités, exploitants ou salariés;
- 18 ans révolu au 1<sup>er</sup> janvier 2004;
- résidence dans le département concerné;
- plus de 12 trimestres de cotisation validés;

#### Evaluation des expositions

- À l'inclusion par auto-questionnaire postal (lien avec PESTIMAT/PESTEXPO)
- Aux suivis (MSA (annuellement), nouveau questionnaire en 2012-2014)

#### Etat de santé

- Prévalence maladies (ex: Bronchite Chronique)
- Statut vital (MSA / RNIPP)
- Causes de décès (CépiDC)
- Incidence des cancers (registres)



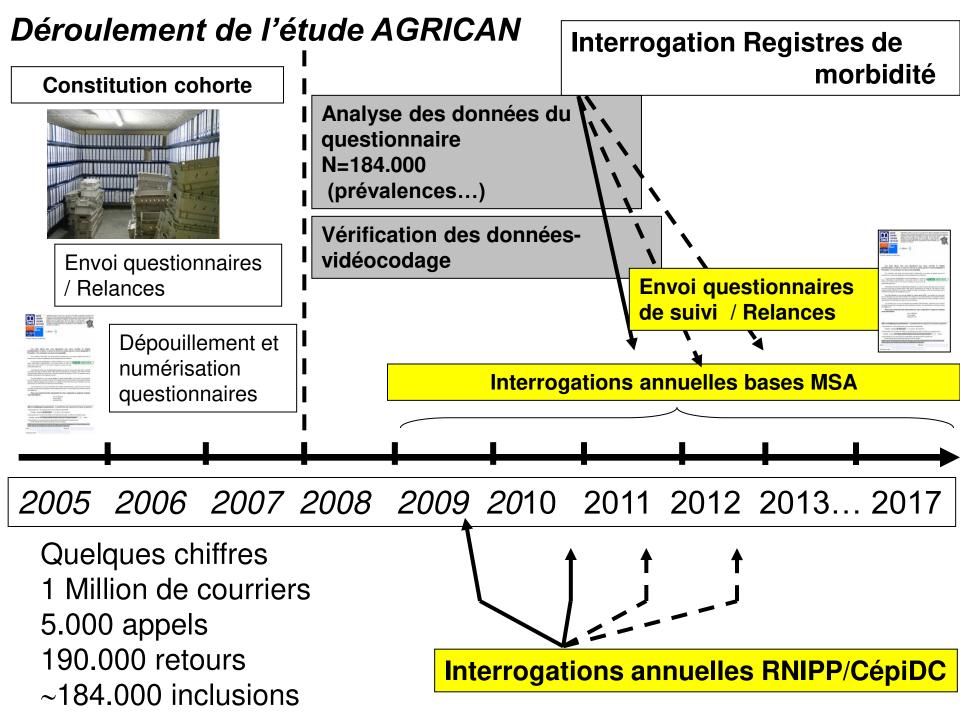


#### Analyse des résultats

- Comparaisons Cohorte vs population générale
- Analyses internes à la cohorte (déterminants)







## Comparaison entre inclus et non-répondants ?

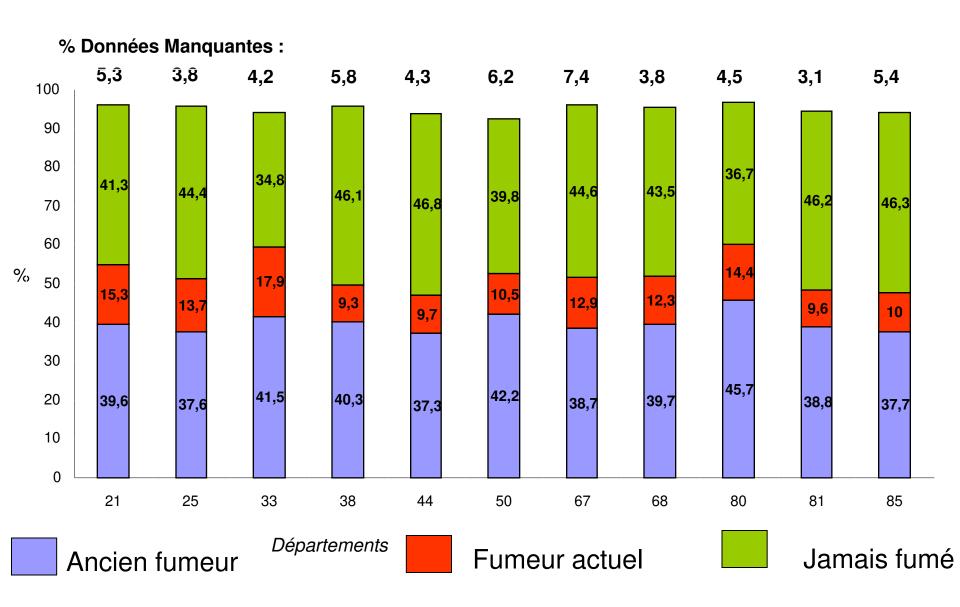
Femmes (1 <sup>er</sup> ): Femmes (2 <sup>ème</sup> ): Femmes (Tot.):	Non répondants 43,4% 42,7% 42,7%	Inclus p 45,0% <0,001 46,7% <0,001 45,6% <0,001
Age en 2005 (1 <sup>er</sup> ): Femmes Hommes Age en 2005 (2 <sup>ème</sup> ): Femmes Hommes	67,8 15,6 61,1 16,6 68,2 15,8 61,1 16,9	64,4 15,3<0,0001 60,6 15,9<0,0001 66,4 14,8 <0,0001 61,8 15,5 <0,0001
Age en 2005 (Tot.) : Femmes Hommes	68,2 ± 15,8 61,1 ± 16,9	65,2 ± 15,1 <0,0001 61,0 ± 15,8 NS

Echantillon aléatoire (10%, n=18.474) stratifié par département de 900 à 2.900 individus

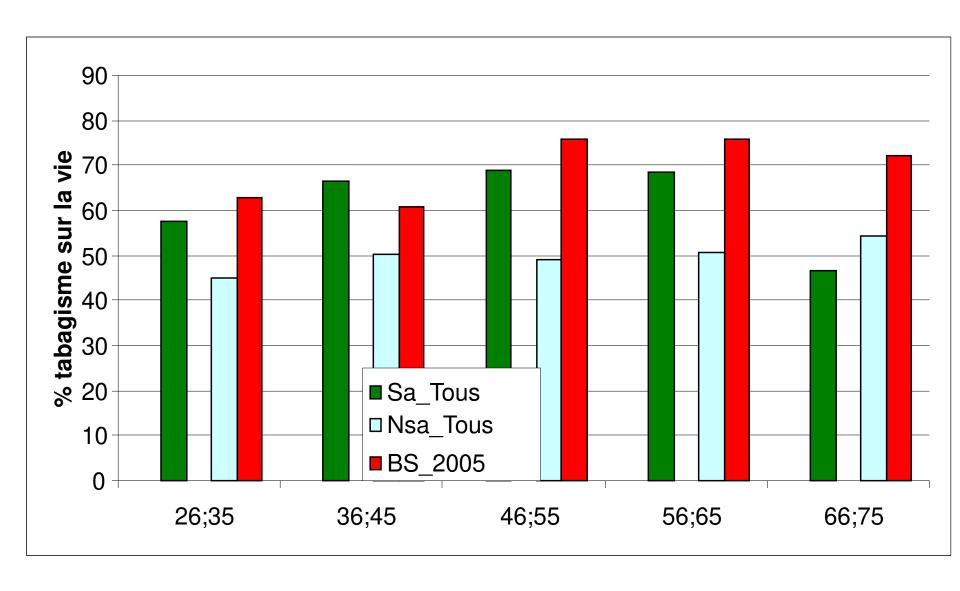
#### **Tabagisme**

I2 - Avez- vous déjà fumé des cigarette	es, le cigare ou la pipe au	cours de votre vie?	<ul> <li>Non (passer au paragraphe J)</li> </ul>
Si oui, en quelle année avez vou	s commencé ? Débu	ıt en	□ Oui
l3 - Quel est au total le nombre d'anné	es où vous avez fumé ?	années (merci d	le soustraire les années d'interruption)
14 - Fumez-vous actuellement ?	□ Non □ Oui		
15 - En moyenne, combien fumez-	vous (ou fumiez-vous) pa	ar jour ?	
cigarettes par jour	cigares par jou	ır pipes	par jour

## Tabagisme des hommes

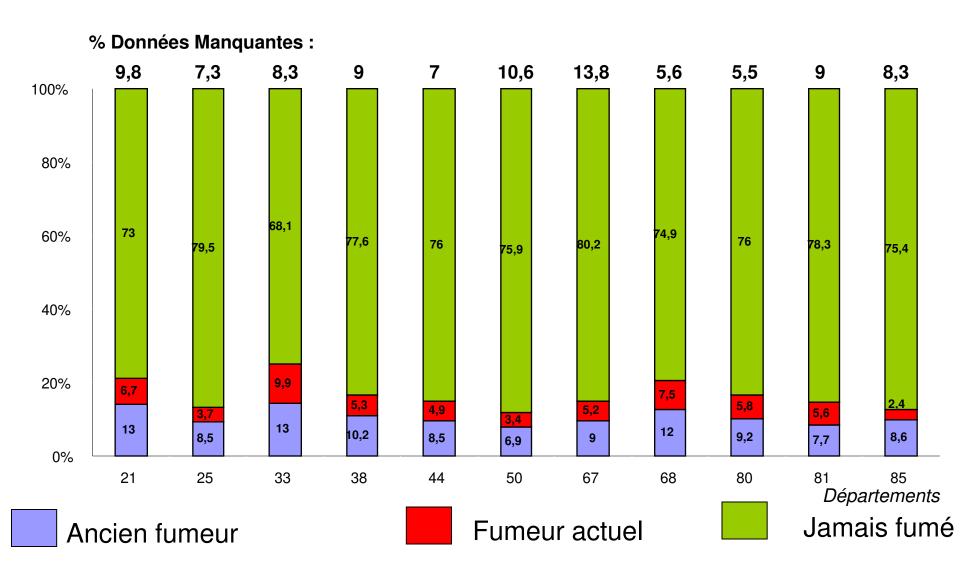


## Antécédents de tabagisme chez les hommes

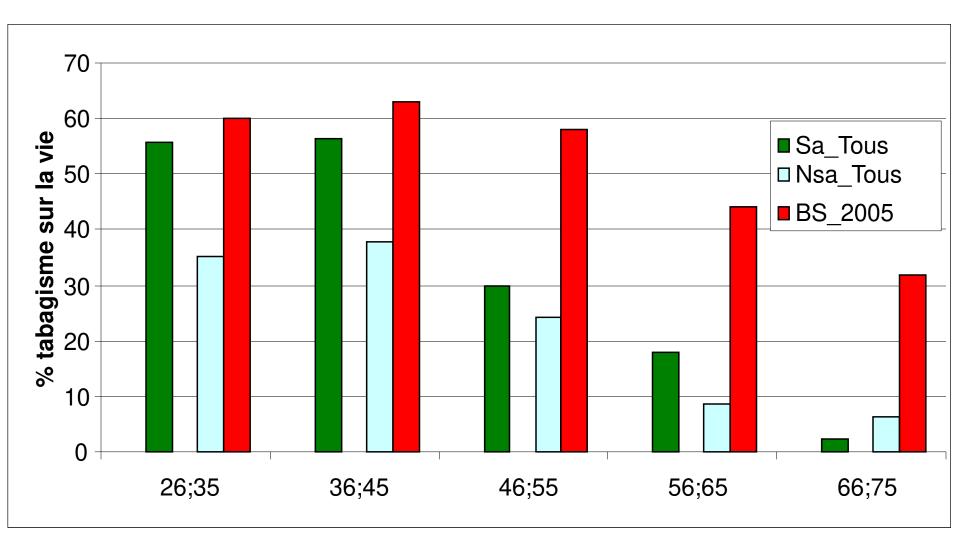


Sa = cotisants uniquement comme salariés / Nsa = cotisants Nsa et mixte

## Tabagisme des femmes

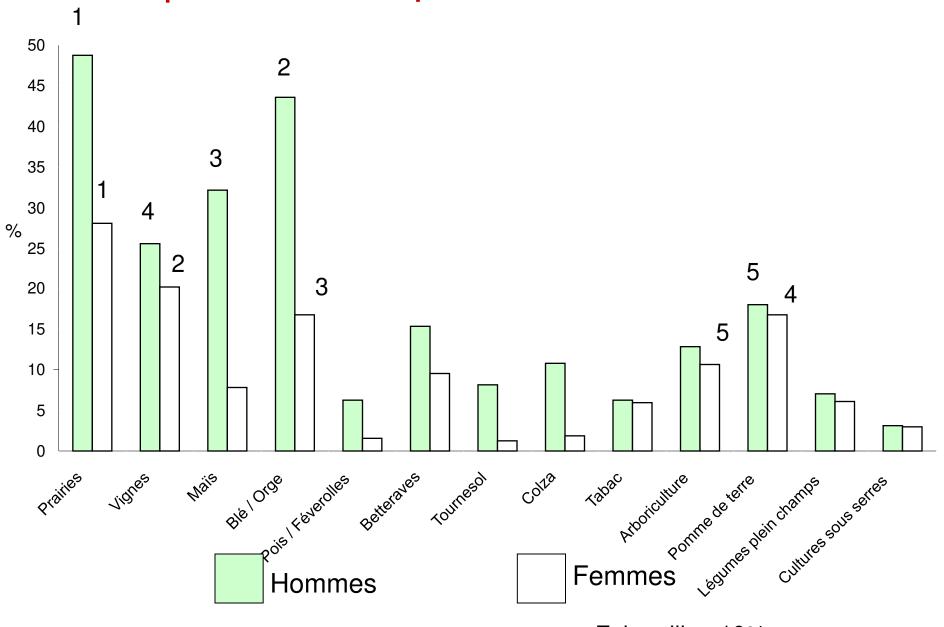


## Antécédents de tabagisme chez les femmes



Sa = cotisants uniquement comme salariés / Nsa = cotisants Nsa et mixte

## Fréquence « d'exposition » aux cultures



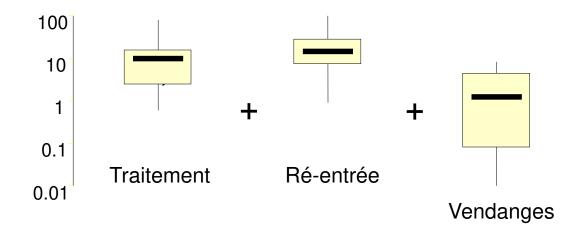
Echantillon 10%

# Utilisation de pesticides (exposition directe) quelle que soit la culture traitée en fonction du sexe

	Femmes	Hommes
- Tous	9%	48%
- Côte d'Or (21)	6%	56%
- Doubs (25)	11%	33%
- Gironde (33)	11%	49%
- Isère (38)	8%	48%
- Loire Atlantique (44)	6%	43%
- Manche (50)	7%	39%
- Bas Rhin (67)	13%	50%
- Haut Rhin (68)	9%	46%
- Somme (80)	7%	55%
- Tarn (81)	13%	52%
- Vendée (85)	6%	55%

## Exposition à des pesticides (expositions directe & indirecte) en viticulture en fonction du sexe

	Femmes	Hommes
Utilisation de pesticides ?	9%	48%
Toutes cultures	(6-13%)	(33-56%)
Exposition pesticides en Viticulture?		
- Indirecte (ré-entrée ± vendanges)	81%	31%
- Directe (utilisation)	0,4%	2%
- Directe & Indirecte	11%	60%



## Analyse des causes de décès

Analyse de la mortalité est composée de :

- Incidence (« facteurs de risque », « dépistage »)
- Létalité (« prise en charge », « dépistage »)

Etape préliminaire aux analyses internes à la cohorte :

Comparaison du taux d'incidence/mortalité au sein de la cohorte à celui d'une population de référence

Méthode de standardisation indirecte Calcul des Taux standardisés de mortalité/incidence

SMR/SIR = Nombre de cas observés / nombre de cas attendus

A comparer à la valeur 1

Si < 1 alors cohorte a « moins » de risque que la population référence

### Tous Départements – Mortalité sur la période 2006-2009

Maladies	Hommes	Femmes
Toutes causes de décès (11.213 décès)	- 27 %*	- 25 %*
Cancers (3.338 décès)	- 27 %*	- 19 %*
Maladies endocriniennes (diabètes) (403 décès)	- 27 %*	- 32 %*
Troubles mentaux (psychoses alcooliques, dépression)222 décès)	- 63 %*	- 54 %*
Maladies du système nerveux (maladie d'Alzheimer, 549 décès)	- 31 %*	- 36 %*
Appareil circulatoire (infarctus du myocarde, accident 3.641 décès)	- 29 %*	- <b>2</b> 3 %*
Appareil respiratoire (grippe, pneumonie) (683 décès)	- 34 %*	- 36 %*
Maladies de l'appareil digestif (cirrhose alcoolique, 409 décès nac)	- 36 %*	- 39 %*
Causes externes (suicides, accidents) (654 décès)	- 20 %*	- <b>29</b> %*
Dont suicides (187 décès)	- 1%	+ 30 %

<sup>\*</sup> différence significative entre Agrican et la population générale

### Tous Départements-Mortalité par cancer sur la période 2006-2009

Types de cancers	Hommes	Femmes
Tous cancers (Nombre total, Hommes; Femmes)	- 27 % *	- 19 % *
Lèvres/ cavité buccale/ pharynx (51 décès, 43; 8)	- 47 % *	- 37 %
Œsophage (82 décès, 68 ; 14)	- 28 % *	+ 8%
Estomac (142 décès, 97 ; 45)	- 2%	+ 5%
Côlon (329 décès, 193 ; 136)	- 20 % *	- 3%
Rectum et anus (110 décès, 80 ;30)	- 16 %	- 33 %
Foie/ voies biliaires intrahépatiques (184 décès, 153; 31	- 20 % *	- 29 %
Pancréas (214 décès, 116 ; 98)	- 13 %	- 4%
Larynx/ trachée/ bronches/ poumons (415 décès, 338;77)	- 50 % *	- 40 % *
Mélanome malin de la peau (43 décès, 28 ; 15)	+ 1%	+ 6%
Sein (182 décès, 9 ; 173)	+ 123 %	- 25 % *
Col de l'utérus (10 décès)		- 28 %
Autres parties de l'utérus (44 décès)		- 31 %
Ovaire (71 décès)		- 11 %
Prostate (316 décès)	- 15 % *	
Rein (85 décès, 66 ; 19)	- 14 %	- 25 %
Vessie (94 décès, 78 ; 16)	- 42 % *	- 40 %
Cancers du « sang » (365 décès, 220 ; 145)	- 11 %	+ 2%
	_	

<sup>\*</sup> différence significative entre Agrican et la population générale

## Conclusions/perspectives - AGRICAN

#### **Expositions?**

- -Tabagisme moindre
- -Exposition directe et indirecte aux pesticides

#### Cancers?

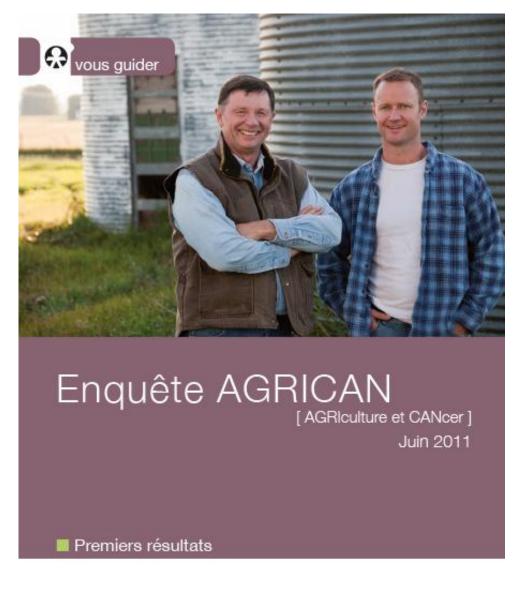
Comparaison à la population générale!

-Mortalité

- Tabagisme (poumons, cardio...)!
- Profession (UV, pesticides)?
- Accès au soin ?
- Travailleur sain?
- -Incidence (1<sup>ers</sup> résultats courant 2012)

#### Analyses internes

Effet des expositions professionnelles



Envoi à 180.000 exemplaires

Bulletin n°1

Sera téléchargeable sur :

Sites internet:

CCMSA
MSA « AGRICAN »
et
www.grecan.org









#### -Consortium international de cohortes agricoles=AGRICOH **Year Started** STUDY NAME Location **Study Size**

AGRICAN	France	2005	184.000
Asthma/Atopy in Farmers' Children	New Zealand	2001	7.515
Env. Exposures & Asthma in Babies Born on Farms	New Zealand	2006	800
Cancer in Norwegian Ag Population	Norway	1969	560.000
Norway Farmer Cohort	Norway	1990	8.482
Grain Dust Medical Surv. Program	Canada	1978	20.831

Env. Exposures & Asthma in Babies Born on Farms	New Zealand	2006	800
Cancer in Norwegian Ag Population	Norway	1969	5 <mark>60.0</mark> 00
Norway Farmer Cohort	Norway	1990	8.482
Grain Dust Medical Surv. Program	Canada	1978	20.831

Cancer in Norwegian Ag Population	Norway	<del>1</del> 96 <del>9</del>	<u>560.0</u> 00
Norway Farmer Cohort	Norway	1990	8.482
Grain Dust Medical Surv. Program	Canada	1978	20.831
New Grain Workers' Study	Saskatchewan, Canada	1980	335
Keokuk County Bural Health	Iowa, USA	1994	2.799

Norway Farmer Cohort	Norway	1990	8.482
<b>Grain Dust Medical Surv. Program</b>	Canada	1978	20.831
New Grain Workers' Study	Saskatchewan, Canada	1980	335
<b>Keokuk County Rural Health</b>	Iowa, USA	1994	2.799
Korean Multi-Center Cancer Cohort	Korea	1993	19.688
MESA Farm Cohort	Wisconsin, USA	1991	5.487
MESA Farm Cohort	Wisconsin, USA	1991	5.487

MESA Farm Cohort	Wisconsin, USA	1991	5.487
<b>UC Davis Farmer Health Study</b>	California, USA	1993	1.947
US Agricultural Health Study	lowa and NC, USA	1993	89.000
Agricultural Health: African- American Subcohort	NC, USA	1995	1.186
Agricultural Health: Next	Iowa. USA	1993	35.767

US Agricultural Health Study	lowa and NC, USA	1993	89.000
Agricultural Health: African- American Subcohort	NC, USA	1995	1.186
Agricultural Health: Next Generation	Iowa, USA	1993	35.767

9 pays : Afrique du sud, Canada, Corée du Sud, Costa Rica, Danemark, France, Nouvelle Zélande, Norvège, USA 23 cohortes...

#### Quelques éléments de conclusions

#### 1) Générales

Espérance de vie continue d'augmenter Surveillance sanitaire perfectible mais s'améliore Inégalités sociales fortes (létalité, addictions, expo. prof.)

#### 2) Lien entre Cancers et milieu agricole?

Meilleure espérance de vie des agriculteurs (tabagisme)

Excès de risque pour certains cancers, quels pesticides?

Peu de données : - chez les femmes

- chez les salariés
- pour d'autres expositions que les pesticides
- dans le contexte français

#### 3) Quel niveau d'exposition aux pesticides ?

Expo. Domestiques réelles mal connues

**Expo Prof >> Eau/air/Aliments?** 

Aucun lien entre surface traitée et dose reçue!

Fort effet (matériel, culture, phase, ré-entrée...)

#### 4) Génotoxité des pesticides

Certains cancérigènes (pour animaux?!) demeurent Etudes biomarqueurs généralement en faveur d'un effet

